

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

X·Θ·Α·:·Ε·Χ·C·//·:·^··X·C·^·C·O

Département de Pharmacie
N° D'ORDRE : 011/FM/DP/2016

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le : 27 Juin 2016

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

**Synthèse et caractérisation physicochimique d'un
anesthésique local : La BENZOCAINE**

Réalisé par :

M^{elle} Nacima HAMMAMI.

M^{elle} Fouzia HAMOUDI.

Encadrées par :

D^r N.HADHOUM.

Composition du jury :

- M^r MAMOU Marzouk. MAHU Faculté de Médecine UMMTO Président de jury
- M^{me} HADHOUM Nadia. MAHU Faculté de Médecine UMMTO Promotrice
- M^{me} MOUHOUB Latifa. MAHU Faculté de Médecine UMMTO Examinatrice

Année universitaire : 2015 – 2016



Dédicaces

Je dédie cet humble travail à:

Mes très chers parents, vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection, je leur offre ce modeste travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont ils ont toujours su me combler. Qu'Allah me les préserve et prolonge leur vie.

Mes chers frères : Kamel, Malik, Abdennour, Jugurtha et Touhami qui m'ont toujours soutenue et encouragée.

Mes chères sœurs : Nora, Malika, Samia, Farida et Amina Qu'Allah les protège et les couvre de bonheur et de prospérité.

Mes beaux frères, mes belles sœurs, mes neveux et mes nièces.

Ma chère amie Fouzia avec qui j'ai réalisé ce modeste travail pour son sérieux, sa modestie et avec qui j'ai aimé travailler ainsi qu'à toute sa famille.

Mon ami Mourad pour son amitié, sa bonne humeur et ses compétences.

Ainsi qu'à tous ceux qui me sont chers.



Nacima



Dédicaces

Je dédie ce mémoire à :

Mes chers parents qu'aucune dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour leur patience illimitée, leur encouragement continu, leur aide, en témoignage de mon profond amour et respect pour leurs grands sacrifices. Je prie le bon Dieu de les bénir, de veiller sur eux, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.

Mes chers frères et sœurs, pour leur grand amour et leur soutien qu'ils trouvent ici l'expression de ma haute gratitude.

Mon très cher fiancé Tawfik.

A ma chère amie Nacima avec qui j'ai réalisé ce modeste travail pour son sérieux, sa modestie et avec qui j'ai aimé travailler ainsi qu'à toute sa famille.

Et à toute personne qui m'a aidée à franchir un horizon dans ma vie.



Fouzía

Remerciements

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer notre reconnaissance et nos sincères remerciements à tous ceux qui nous ont aidés à la réalisation de ce manuscrit.

En premier lieu, nous exprimons particulièrement notre reconnaissance à notre respectueuse promotrice D^r HADHOUM Nadia, maitre assistante hospitalo-universitaire en chimie thérapeutique au département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, d'avoir accepté de nous encadrer pour notre projet de fin d'études, ainsi que pour son soutien, ses remarques pertinentes et son encouragement.

Nos sincères remerciements s'adressent également à :

Docteur MAMOU Marzouk, maitre assistant hospitalo-universitaire en chimie analytique chef de département de Pharmacie de la Faculté de Médecine, Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury, et de nous avoir aidé dans notre pratique.

Docteur MOUHOUB Latifa, maitre assistante hospitalo-universitaire en pharmacologie au département de Pharmacie de la Faculté de Médecine, Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, pour avoir accepté d'examiner notre travail, et de faire partie du jury.

Nous témoignons notre reconnaissance à :

Docteur IMOUDECHE Hichem, maitre assistant hospitalo-universitaire en chimie minérale au département de Pharmacie de la Faculté de Médecine de Blida et toute son équipe de travail au niveau du Centre de Recherche et de Développement SAIDAL, qui nous a accueillis, et mit à notre disposition les équipements nécessaires à la réalisation de nos expérimentations.

Nos remerciements s'adressent également à :

M^{me} LALAMI, ingénieure du laboratoire de chimie thérapeutique au département de Pharmacie de la Faculté de Médecine, Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou.

D^r TOUBAL Lamia et D^r BOURSOUTI Mourad, résidents en chimie analytique au département de Pharmacie de la Faculté de Médecine, Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou pour leur aide et leur présence amicale.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction et objectifs	1

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I: GENERALITES SUR L'ANESTHESIE ET LES ANESTHESIQUES LOCAUX

1. Définition de l'anesthésie	2
1.1. Anesthésie générale	2
1.2. Anesthésie loco-régionale.....	3
2. Etude des anesthésiques locaux	4
2.1. Aperçu historique.....	4
2.2. Définition d'un anesthésique local	5
2.3. Classification des anesthésiques locaux	6
2.3.1. Les anesthésiques locaux de type ester.....	7
2.3.2. Les anesthésiques locaux de type amide	7
2.4. Propriétés physicochimiques des anesthésiques locaux	8
2.4.1. La liposolubilité	9
2.4.2. Le degré d'ionisation	9
2.5. Relation structure-activité des anesthésiques locaux	10
2.5.1. Le cycle aromatique.....	11
2.5.2. La liaison intermédiaire	11
2.5.3. La chaîne intermédiaire.....	11
2.5.4. Le groupe amine	12
2.5.5. La chiralité	12
2.6. Pharmacocinétique des anesthésiques locaux.....	12
2.6.1. Résorption et concentration au niveau du site d'action	13
2.6.2. Distribution	13
2.6.2.1. La fixation aux protéines	14
2.6.3. Métabolisme	16
2.6.3.1. Esters.....	16
2.6.3.2. Amides.....	16
2.6.4. Elimination	17
2.7. Mécanisme d'action des anesthésiques locaux.....	18

2.7.1. Rappel physiologique sur le potentiel d'action	18
2.7.2. Mécanisme d'action des anesthésiques locaux sur la fibre nerveuse	18
2.7.2.1. Action au niveau du canal sodique	18
2.7.2.2. Action sur les autres canaux transmembranaires	20
2.7.3. Autres effets des anesthésiques locaux	20
2.7.3.1. Effets cardio-vasculaires	20
2.7.3.2. Effets respiratoires	21
2.7.3.3. Action sur le métabolisme oxydatif	21
2.7.3.4. Effets sur le système nerveux central	21
2.7.3.5. Effet anti-inflammatoire	22

CHAPITRE II : ETUDE DE LA BENZOCAÏNE

1. Aperçu historique	23
2. Structure chimique	23
3. Propriétés physicochimiques	24
3.1. Aspect	24
3.2. Point de fusion	24
3.3. Solubilité	24
3.4. Constante de dissociation	24
3.5. Spectre d'absorption dans l'ultraviolet	24
4. Mécanisme d'action	24
5. Pharmacocinétique	25
6. Indications thérapeutiques	25
7. Posologie et mode d'administration	26
8. Contre-indications	26
9. Effets indésirables	27
10. Interactions médicamenteuses	27
11. Grossesse et allaitement	27
11.1. Grossesse	27
11.2. Allaitement	27
12. Toxicité	28

PARTIE PRATIQUE

1. Matériel et méthodes	30
1.1. Obtention de la benzocaïne par synthèse chimique	30
1.1.1. Protocole de synthèse	31
1.1.2. Mécanisme réactionnel	35
1.1.3. Calcul du rendement	36
1.1.3.1. Définition	36
1.1.3.2. Calcul de la masse théorique de la benzocaïne	36
1.2. Evaluation de la qualité de la benzocaïne synthétisée	37
1.2.1. Caractères organoleptiques	37
1.2.2. Analyse des cristaux obtenus par microscopie électronique à balayage (MEB)	37
1.2.2.1. Appareil utilisé	37
1.2.2.2. Technique proprement dite	38
1.2.3. Analyse de la solubilité de la benzocaïne synthétisée	38
1.2.3.1. Définition	38
1.2.3.2. Mode opératoire	38
1.2.4. Identification de la substance active synthétisée	38
1.2.4.1. Détermination du point de fusion	38
1.2.4.2. Caractérisations par des techniques spectroscopiques	39
1.2.4.3. Caractérisation par des réactions colorimétriques	41
1.2.5. Essais	44
1.2.5.1. Aspect de la solution de benzocaïne synthétisée	44
1.2.5.2. Acidité ou alcalinité	47
1.2.6. Détermination de la teneur en principe actif par protométrie en milieu non aqueux	48
1.2.6.1. Réactifs utilisés	48
1.2.6.2. Préparation des solutions	49
1.2.6.3. Mode opératoire	50
2. Résultats et discussion	51
2.1. Calcul du rendement de la réaction	51
2.1.1. Détermination du réactif limitant	51
2.1.2. Calcul de la masse théorique de la benzocaïne	52
2.1.3. Calcul du rendement	52
2.2. Evaluation de la qualité de la benzocaïne synthétisée	53
2.2.1. Caractères organoleptiques	53
2.2.2. Analyse des cristaux obtenus par microscopie électronique à balayage (MEB)	54
2.2.3. Analyse de la solubilité de la benzocaïne synthétisée	56
2.3. Identification de la substance active synthétisée	56

2.3.1. Détermination du point de fusion	56
2.3.2. Caractérisations par des techniques spectroscopiques.....	57
2.3.2.1. Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge	57
2.3.2.2. Spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible	60
2.3.3. Caractérisation par des réactions colorimétriques	62
2.3.3.1. Réactions d'orientations vers la fonction amine primaire aromatique	62
2.3.3.2. Réactions propres aux amines primaires	63
2.3.3.3. Réactions des amines aromatiques	63
2.4. Essais	65
2.4.1. Aspect de la solution de benzocaïne synthétisée	65
2.4.1.1. Test de la limpidité	65
2.4.1.2. Degré de coloration.....	66
2.4.2. Acidité ou alcalinité	68
2.5. Détermination de la teneur en principe actif par protométrie en milieu non aqueux	69
2.5.1. Détermination du titre de l'acide perchlorique	69
2.5.2. Dosage de la benzocaïne par l'acide perchlorique	70
Conclusion	72
Références bibliographiques.....	73
Liste des annexes	76
Résumé	
Abstract	

Liste des abréviations

°C : degré Celsius

AGA : Alpha Glycoprotéine Acide

AMPc : Adénosine Mono-Phosphate cyclique

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

ATP ase Na^+/K^+ : Adénosine Tri-Phosphatase Na^+/K^+

BIM: Benzocaine Induced Methemoglobinemia

CAS : Chemical Abstract Service

cm : Centimètre

cmHg : Centimètre de mercure

Cm : Concentration molaire

Cp : Concentration pondérale

d : Densité

FDA: Food and Drug Administration

g: gramme

gNa: Conductance du sodium

gK: Conductance du potassium

G6PD: Glucose 6 Phospho Deshydrogénase

Hb : Hémoglobine

Inj: Injectable

IR : infrarouge

IUPAC :International Union of Pure and Applied Chemistry

Kg : Kilogramme

l : Litre

m : Masse

M : Molarité

MEGX : méthyl-éthyl-glycine-xylidide

MetHb : Méthémoglobine

μg : Microgramme

mg : Milligramme

ml : Millilitre

mn : Minute
mol : Mole
M_r : Masse relative
mV : Millivolt
n : Quantité de matière
NADH : Nicotinamide adénine Dinucléotide protonée
nm : Nanomètre
P : pureté
PABA : Acide para-amino-benzoïque
PE : Prise d'essai
PPX : Pipécolyl-xylidine
R : Rendement de synthèse
SEM : Scanning Electron Microscopy
SSPI : Salle de Surveillance Post Interventionnelle
T : Teneur
UV-VIS : Ultraviolet Visible
V : Volume

Liste des tableaux

Tableau I : Quelques anesthésiques locaux de type amino-ester	7
Tableau II : Quelques anesthésiques locaux de type amino-amide.....	7
Tableau III : Solubilité de la benzocaïne à 20°C dans divers solvants	24
Tableau IV: Matériel de synthèse et de purification de la benzocaïne.....	32
Tableau V: Réactifs utilisés pour la synthèse et la purification de la benzocaïne.....	32
Tableau VI : Tableau d'avancement de la réaction de synthèse de la benzocaïne.....	36
Tableau VII: Tableau exprimant la solubilité d'une substance	38
Tableau VIII : Réactifs utilisés dans la réaction de Boucharât	41
Tableau IX : Réactifs utilisés dans la réaction de l'aldéhyde formique.....	42
Tableau X : Réactifs utilisés dans la réaction des amines aromatiques	43
Tableau XI : Réactifs utilisés dans la détermination du degré de coloration.....	44
Tableau XII: Les solutions étalons.....	45
Tableau XIII : Les solutions témoins	46
Tableau XIV : Réactifs utilisés dans l'essai acidité ou alcalinité.....	47
Tableau XV: Réactifs utilisés dans la détermination de la teneur en principe actif.....	48
Tableau XVI : Tableau représentant les prises d'essai du bicarbonate de potassium et les volumes de fin de titrage par l'acide perchlorique.....	50
Tableau XVII : Tableau représentant les prises d'essai de la benzocaïne et les volumes de fin de titrage par l'acide perchlorique.....	50
Tableau XVIII : Nombre de moles mises en jeu.....	51
Tableau XIX : Pics d'absorption des différentes fonctions dans l'infrarouge	60
Tableau XX : Tableau représentant les prises d'essai du bicarbonate de potassium, les volumes de fin de titrage par l'acide perchlorique et les concentrations	69
Tableau XXI : Tableau représentant les volumes de fin de titrage par l'acide perchlorique et les masses calculées de la benzocaïne.....	70
Tableau XXII: Tableau représentant les volumes de fin de titrage par l'acide perchlorique, les masses calculées de la benzocaïne et les teneurs	71

Liste de figures

Figure 01 : Les différents types d'anesthésie locale selon le lieu d'administration des anesthésiques locaux	3
Figure 02 : Structure chimique de la cocaïne et de ses produits d'hydrolyse	4
Figure 03 : Structure chimique des anesthésiques locaux	6
Figure 04 : Efficacité et dissociation de la molécule d'anesthésique local en fonction du pH... ..	10
Figure 05 : Fonction des canaux sodique et potassique et mouvements des ions Na ⁺ et K ⁺	18
Figure 06 : Structure chimique de la benzocaïne	23
Figure 07 : Structure tridimensionnelle de la benzocaïne	23
Figure 08 : Mécanisme d'action de la benzocaïne	25
Figure 09 : Montage d'un chauffage à reflux	31
Figure 10 : Réaction de synthèse de la benzocaïne	31
Figure 11 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la benzocaïne	35
Figure 12 : Réaction de synthèse de la benzocaïne	36
Figure 13 : Microscope électronique à balayage Philips ESEM XL-30 couplé à un système complet de microanalyse EDS	37
Figure 14 : Fusiomètre de type BÜTCHI melting point B545	39
Figure 15 : Spectromètre FT-IR Perkin Elmer Spectrum Two	40
Figure 16 : Spectromètre UV-VIS de type Perkin Elmer UV-VIS spectrometer Lambda 25	41
Figure 17 : Benzocaïne sous forme de cristaux blancs	53
Figure 18 : Benzocaïne sous forme de poudre cristalline blanche	54
Figure 19 : Benzocaïne sous forme de cristaux blancs après recristallisation	54
Figure 20 : Observation au microscope électronique de la benzocaïne synthétisée (les cristaux blanc obtenus par chauffage directe sur plaque chauffante à 100°C)	55
Figure 21 : Observation au microscope électronique de la benzocaïne synthétisée (la poudre cristalline blanche obtenue par chauffage au bain d'huile à 100°C)	55
Figure 22 : La solubilité de la benzocaïne dans l'eau, l'alcool éthylique, l'éther et le chloroforme	56
Figure 23 : Spectre d'absorption dans l'infrarouge de la poudre cristalline blanche (chauffage au bain d'huile à 100°C)	57
Figure 24 : Spectre d'absorption dans l'infrarouge de la benzocaïne recristallisée (chauffage au bain d'eau à 100°C)	58
Figure 25 : Spectre d'absorption dans l'infrarouge de la benzocaïne sous forme de cristaux blancs (chauffage sur plaque chauffante à 100°C)	58
Figure 26 : Spectre infrarouge de référence de la benzocaïne selon le CLARKE	59

Figure 27 : Structure chimique de la benzocaïne	59
Figure 28 : Spectre d'absorption dans l'UV-VIS de la benzocaïne sous forme de cristaux (chauffage direct sur plaque chauffante à 100°C).....	60
Figure 29 : Spectre d'absorption dans l'UV-VIS de la benzocaïne sous forme de poudre cristalline (chauffage au bain d'huile à 100°C).....	61
Figure 30 : Spectre d'absorption dans l'UV-VIS de la benzocaïne recristallisée (chauffage au bain-marie à 100°C)	61
Figure 31 : Spectre d'absorption dans l'UV-VIS de référence de la benzocaïne selon le CLARKE.....	62
Figure 32 : Réaction de la benzocaïne avec le réactif de Bouchardât.....	62
Figure 33 : Réaction de la benzocaïne avec l'aldéhyde formique.....	63
Figure 34 : Apparition d'un précipité blanc	63
Figure 35 : Réaction de diazotation de la benzocaïne	64
Figure 36 : Réaction de la copulation avec le bêta naphtol.....	64
Figure 37 : Apparition d'un précipité rouge orangé.....	65
Figure 38 : Résultat du test de limpidité	65
Figure 39 : Solution de benzocaïne préparée et la gamme étalon brune.....	66
Figure 40 : Solution de benzocaïne préparée et la gamme étalon jaune-brune.....	66
Figure 41 : Solution de benzocaïne préparée et la gamme étalon jaune	67
Figure 42 : Solution de benzocaïne préparée et la gamme étalon jaune-verte.....	67
Figure 43 : Solution de benzocaïne préparée et la gamme étalon rouge	68
Figure 44 : Résultat de l'essai acidité ou alcalinité.....	68
Figure 45 : Schéma récapitulatif du principe de fonctionnement d'un MEB	76
Figure 46 : Schéma du principe d'un spectromètre FT-IR.....	78
Figure 47 : Principe du fonctionnement d'un spectrophotomètre UV-VIS	80

Introduction et objectifs

Les souffrances atroces du patient au cours de l'opération pesaient sur le chirurgien, il ne pouvait envisager une opération sans serrement de cœur. La seule façon de réduire cette tension nerveuse était d'abrèger le plus possible la durée de l'intervention, ce qui nécessitait une dextérité extraordinaire et n'était pas toujours en faveur du travail bien fait.

Dès la haute antiquité, les hommes ont cherché des remèdes capables de calmer ces souffrances d'où la découverte de l'anesthésie et des anesthésiques locaux.

Dans le cadre de ce mémoire, nous nous sommes intéressées à une substance active découverte par Ritsert en 1890, inscrite de nos jours dans les différentes pharmacopées comme la Pharmacopée Européenne, utilisée pour ses propriétés anesthésiques locales et pour laquelle, diverses formes galéniques ont vu le jour afin de s'adapter aux besoins de l'anesthésie : Il s'agit de **la benzocaïne**.

L'objectif principal de notre travail était l'obtention de cet anesthésique local par synthèse chimique en se basant sur la réaction d'estérification de l'acide para-amino-benzoïque, en adaptant un chauffage à reflux et en utilisant soit un bain-marie, bain d'huile ou chauffage direct sur plaque chauffante ainsi que, la caractérisation structurale et le contrôle physicochimique de cette molécule qui se font selon la pharmacopée en vigueur.

Notre travail est organisé en deux parties :

- ❖ La première est une étude bibliographique, dans laquelle, nous rapportons d'abord un rappel sur l'anesthésie et les anesthésiques locaux puis une étude de la benzocaïne ;
- ❖ La deuxième partie est une étude expérimentale, qui consiste à synthétiser la benzocaïne en une seule étape à l'échelle du laboratoire de chimie thérapeutique au département de pharmacie de la faculté de médecine, Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, puis une identification et une caractérisation du produit synthétisé conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE

1. Définition de l'anesthésie

L'anesthésie est la perte réversible de la conscience et des sensations douloureuses, volontairement provoquée dans le but de permettre le geste chirurgical. Elle englobe deux effets majeurs : L'analgésie qui est l'absence de sensation douloureuse, thermique et tactile, et la narcose qui est la perte de la conscience. Il doit y avoir une suppression des mouvements volontaires, des mouvements réflexes et du tonus musculaire (relâchement musculaire). Classiquement, on distingue l'anesthésie générale et l'anesthésie locorégionale [1, 2].

1.1. Anesthésie générale

L'anesthésie générale est l'absence de toutes les sensations. Elle est définie comme la combinaison d'une perte de conscience réversible, d'une amnésie, d'une analgésie, d'une relaxation musculaire, et d'une atténuation des réflexes sensoriels, somatiques et hormonaux.

Elle s'obtient de deux manières :

- **Mono-anesthésie** : C'est une ancienne méthode, en utilisant un seul anesthésique, souvent les doses nécessaires pour avoir une anesthésie satisfaisante sont proches des doses toxiques.
- **Anesthésie balancée ou combinée** : C'est une méthode moderne, elle requiert l'administration d'un hypnotique ou d'un halogéné qui assurent le sommeil, d'un curare qui paralyse la musculature et d'un opioïde qui prévient la douleur et la réponse neurovégétative sympathique.

L'anesthésie générale se déroule en trois étapes :

- **Première étape** : L'induction (endormissement), réalisée par voie veineuse ou par inhalation. Elle requiert un contrôle des voies aériennes du patient suite à la diminution voire à l'arrêt de la ventilation.
- **Deuxième étape** : L'entretien, réalisé en utilisant des agents gazeux (halogénés) et/ou des agents administrés par voie intraveineuse, de façon intermittente ou continue. La qualité de l'anesthésie s'apprécie essentiellement en observant les variations de pression artérielle et de fréquence cardiaque. Il requiert un réchauffement du patient afin de le conserver en normothermie et de limiter au maximum les pertes caloriques, une compensation des pertes hydro électrolytiques ainsi que les pertes sanguines, si elles existent.
- **Troisième étape** : Le réveil, résultat de l'élimination partielle ou totale des agents anesthésiques administrés, il est suivi du transfert du patient en Salle de Surveillance Post Interventionnelle (S.S.P.I.) pour une surveillance des risques post-opératoires et post-anesthésiques du patient (surveillance et maintien des grandes fonctions vitales, préventions et traitements de toutes complications, évaluation et prise en charge de la douleur) [1].

1.2. Anesthésie loco-régionale

L'anesthésie loco-régionale est une perte partielle ou totale de sensation obtenue par l'administration de substances appelées anesthésiques locaux.

Selon l'étendue de la région à anesthésier, diverses administrations sont pratiquées (figure 01) :

- **Anesthésie terminale ou de surface** : Dans ce cas la peau n'est pas directement anesthésiable car l'épiderme ne laisse pas pénétrer les anesthésiques locaux qui sont des sels organiques fortement ionisés. La pénétration cutanée est plus facile lorsque l'anesthésique est sous forme de base dissoute dans un milieu gras. La pénétration dans les muqueuses est plus aisée et l'on procède à l'application sur les muqueuses oculaire, trachéale, urétrale, vaginale, dans les cas de prurit, démangeaisons, irritations oculaire, pharyngée...
- **Anesthésie d'infiltration** : Dans ce cas, l'anesthésique local est injecté en intradermique ou en sous-cutané, l'effet est immédiat et de durée dépendante de l'anesthésique choisi.
- **Anesthésie de conduction** : Elle consiste en l'injection de l'anesthésique local au voisinage d'un gros tronc nerveux déterminant ainsi l'anesthésie de la région innervée, située en aval. Cette modalité est aussi appelée anesthésie tronculaire.
- **Infiltration ganglionnaire ou sympathique** : Les anesthésiques locaux sont également utilisés pour bloquer la conduction autonome sympathique motrice [1, 3].

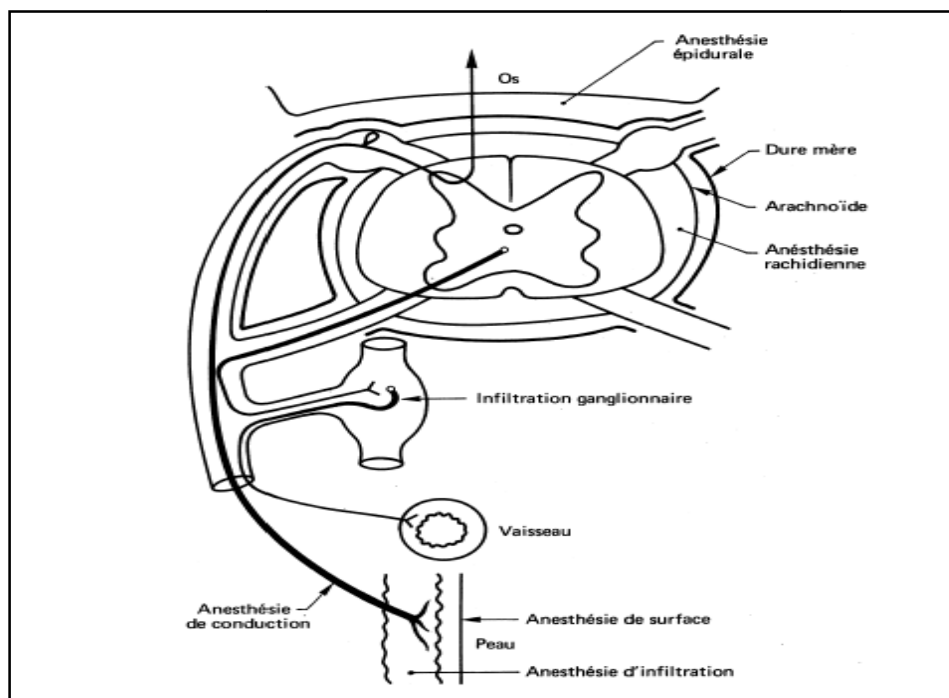


Figure 01 : Les différents types d'anesthésie locale selon le lieu d'administration des anesthésiques locaux [3].

2. Etude des anesthésiques locaux

2.1. Aperçu historique

Comme pour de nombreux médicaments modernes, les premières pistes pour la conception des anesthésiques locaux cliniquement utiles proviennent de sources naturelles.

Dès 1532, les propriétés anesthésiques de feuilles de coca (*Erythroxylum coca* Lam) sont devenues connues chez les européens à travers les indigènes du Pérou, qui mâchaient des feuilles de coca pour un sentiment général de bien-être et pour réduire la faim. La salive de mastication des feuilles a été souvent utilisée par ces indigènes pour soulager les plaies douloureuses. Le principe actif de la feuille de coca, cependant, n'a été découvert qu'en 1860 par Albert Niemann, qui a obtenu un alcaloïde cristallin à partir des feuilles de coca, à lequel il donna le nom de la cocaïne, et qui a noté son effet anesthésiant sur la langue. Bien que Moréno y Maiz en 1868 se soit d'abord posé la question de savoir si la cocaïne pourrait être utilisée comme un anesthésique local, c'est Von Anrep en 1880, après de nombreuses expériences sur des animaux, qui a recommandé que la cocaïne peut être utilisée cliniquement comme un anesthésique local.

Le premier rapport de l'utilisation chirurgicale de la cocaïne est apparu en 1884 par Carl Köller, un ophtalmologiste autrichien. Cette découverte a conduit au développement rapide de nouveaux agents anesthésiques locaux, et techniques d'anesthésie.

Bien que la structure de cocaïne n'ait pas été connue jusqu'en 1924, de nombreuses tentatives ont été faites pour préparer les nouveaux analogues de la cocaïne. En outre, la cocaïne est facilement décomposée en ecgonine et acide benzoïque après hydrolyse (figure 02).

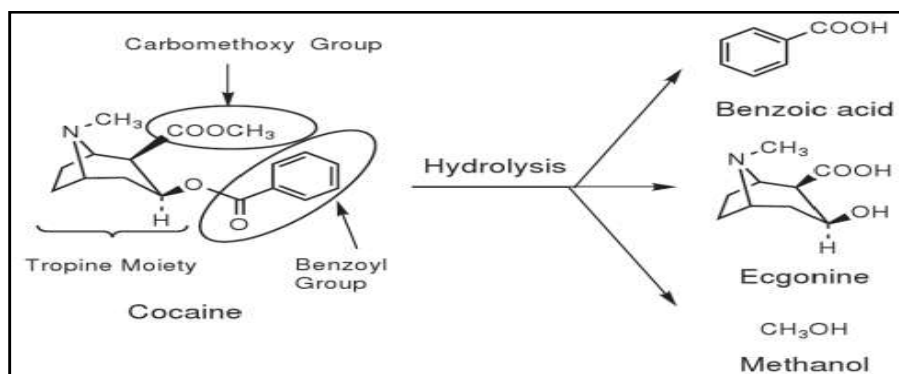


Figure 02 : Structure chimique de la cocaïne et de ses produits d'hydrolyse [4].

Après la détermination de la structure chimique de l'ecgonine, plusieurs dérivés ont été synthétisés. Il a vite été réalisé qu'une variété des esters de benzoyle d'amino-alcools comme la benzoyltropine présentait une bonne anesthésie locale sans aucune dépendance (inconvenient de la cocaïne). D'autres travaux ont abouti à l'élimination du groupe 2-carbométhoxy de la cocaïne qui était responsable de la toxicomanie. Cette découverte a finalement conduit à la synthèse de la procaïne en 1905 (commercialisée sous le nom de novocaïne), qui est devenue le prototype pour l'anesthésie locale pendant près d'un demi-siècle, en grande partie parce qu'elle ne présentait pas de toxicités locales observées avec la cocaïne.

Après l'introduction de la procaïne en thérapeutique, des centaines d'analogues structuraux ont été préparés et leur propriété d'anesthésie locale examinée dans une tentative d'identifier des agents avec une puissance et une durée d'action améliorées par rapport à la faible et courte durée d'action de la procaïne. Parmi ces composés on cite la tétracaïne qui est un agent anesthésique local de type ester utilisé dans la rachianesthésie.

En 1890, Ritsert avait synthétisé la benzocaïne qui est un agent anesthésique topique avec de bonnes propriétés anesthésiantes et une faible toxicité. La benzocaïne était peu soluble dans l'eau ce qui a limité la préparation de solutions injectables.

La découverte fortuite de l'activité anesthésique locale d'un autre produit naturel, isogramine, en 1935 par Von Euler et Erdtman était le véritable point tournant dans le développement d'agents anesthésiques locaux. Cette observation a conduit à la synthèse de la lidocaïne (xylocaïne) par Löfgren en 1946; la lidocaïne était le premier anesthésique local non irritant, de type amide avec de bonnes propriétés anesthésiques locales et présentant moins de réactions allergiques par rapport aux analogues de la procaïne, stable en solution aqueuse en raison de sa fonction amide.

Bien qu'un certain nombre d'agents anesthésiques locaux actuels soient introduits sur le marché, le médicament anesthésique local idéal a, malheureusement, pas encore été produit [4].

2.2. Définition d'un anesthésique local

Un anesthésique local est un médicament capable de supprimer de façon réversible, par action locale, la sensibilité à la douleur. L'anesthésie locale est réalisée par la cocaïne, premier anesthésique découvert, et divers produits de synthèse [5].

2.3. Classification des anesthésiques locaux

Les molécules anesthésiques locales se caractérisent par une structure commune décrite par Löfgren en 1946 (figure 03). Elle comporte :

- Un groupe lipophile constitué par un cycle benzénique, qui lui confère une capacité de diffusion et de fixation ;
- Un groupe hydrophile constitué le plus souvent par un groupe amine secondaire ou tertiaire, qui lui confère une hydrosolubilité et détermine ses capacités de diffusion au niveau sanguin et tissulaire ;
- Une chaîne intermédiaire carbonée simple ou ramifiée d'une longueur variable. Cette longueur va jouer un rôle important ; l'allongement de cette chaîne améliore la liposolubilité alors que son raccourcissement favorise l'hydrosolubilité.

La liaison entre la chaîne intermédiaire et le pôle lipophile définit la famille de l'anesthésique local et conditionne son métabolisme. On distingue deux grandes familles d'anesthésiques locaux : Les amino-esters et les amino-amides [1, 6, 7, 8, 9, 10].

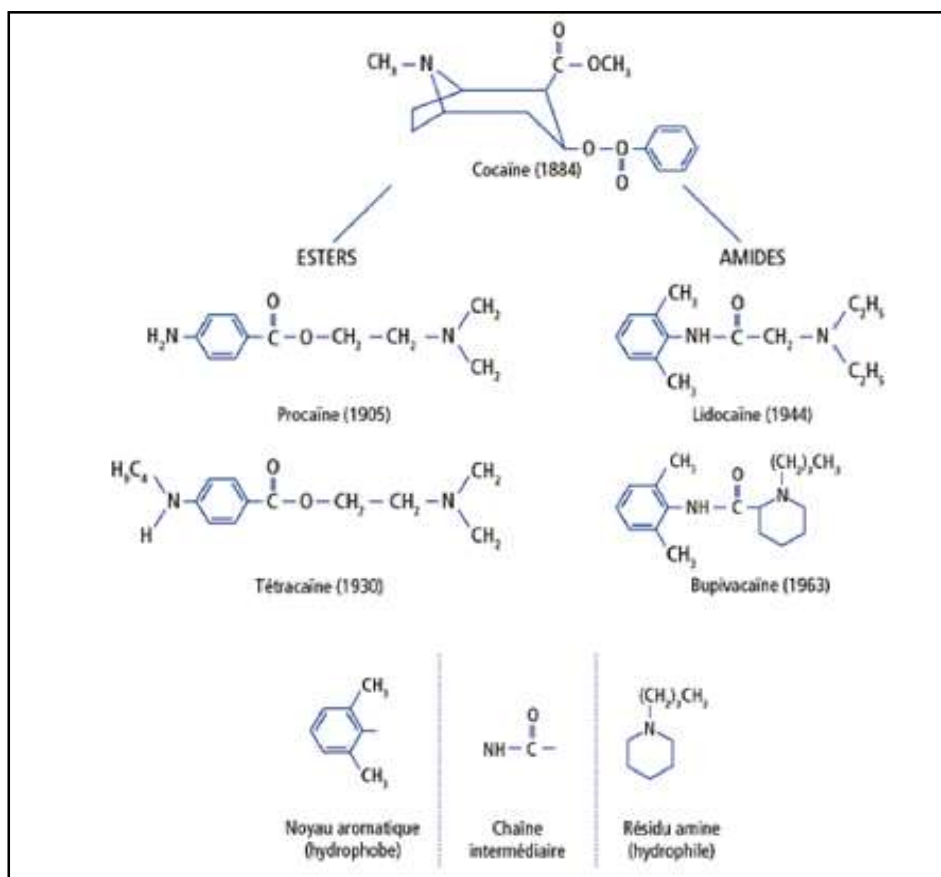


Figure 03 : Structure chimique des anesthésiques locaux [10].

2.3.1. Anesthésiques locaux de type ester

Ce sont des dérivés de l'acide para-aminobenzoïque, ils possèdent une fonction amine en para, et sont les plus allergisants [11].

Tableau I : Quelques anesthésiques locaux type amino-ester.

DCI	Présentation	Type d'anesthésie locale
Procaïne	-PROCAÏNE AGUETTANT : Solution inj. 1% -PROCAÏNE BIOSTABLEX : Solution inj. 2% -PROCAÏNE LAVOISIER : Solution inj. 1 et 2%	-Anesthésie locale d'infiltration et de conduction.
Oxybuprocaïne	-CÈBÉSINE : Collyre à 0.4% -NOVÉSINE : Collyre à 0.4% -OXYBUPROCAÏNE FAURE : Collyre à 0.4%	-Anesthésie oculaire de contact.
Tétracaïne	-TÉTRACAÏNE FAURE : Collyre à 1%	-Anesthésie oculaire de contact.
Benzocaïne	-TOPEX : Gel 20%	-Anesthésie buccale de contact.

2.3.2. Anesthésiques locaux de type amide

Les dérivés « amino-amides » ne possèdent pas de fonction amine en « para » et ce sont les moins allergisants [11].

Tableau II : Quelques anesthésiques locaux type amino-amide.

DCI	Présentation	Type d'anesthésie locale
Lidocaïne	-XYLOCAÏNE : Solution pour application locale 5% -XYLOCAÏNE à la naphazoline : Solution pour application locale à la naphazoline 5% -XYLOCAÏNE NÉBULISEUR : Solution pour inhalation 5% -XYLOCAÏNE urétrale : Gel 2% pour instillation urétrale -DYNEXAN 2% : Pâte gingivale -XYLOCAÏNE visqueuse : Gel oral 2% -XYLOCONTACT : Crème à usage dentaire 7.48% -XYLOCAÏNE sans conservateur : Solution inj. à 0.5, 1 et 2% -LIDOCAÏNE AGUETTANT : Solution inj. à 0.5, 1 et 2% -MÉSOCAÏNE : Solution inj. à 0.5 et 1%	-Anesthésie de surface, cutanée et muqueuse. -Anesthésie locale des muqueuses buccales, laryngées, trachéobronchiques. -Anesthésie locale avant endoscopie urétrale. -Anesthésie locale buccale et œsophagogastrique. -Anesthésie loco-régionale par infiltration et injection intravasculaire.

	-XYLOCAÏNE ADRÉNALINE : Solution inj. à 1 et 2% -XYLOCAÏNE ADRÉNALINE AGUETTANT : Solution inj. à 1 et 2% -XYLOCAÏNE pour rachianesthésie : Solution inj. intrarachidienne à 5%	-Anesthésie loco-régionale par infiltration. -Rachianesthésie.
Bupivacaïne	-MARCAÏNE : Solution inj. à 0.25 et 0.50% -BUPIVACAÏNE AGUETTANT : Solution inj. à 0.25 et 0.50% -BUPIVACAÏNE BRAUN : Solution inj. à 0.25 et 0.50% -BUPIVACAÏNE DAKOTA PHARM : Solution inj. à 0.25 et 0.50% -BUPIVACAÏNE ADRÉNALINE AGUETTANT : Solution inj. à 0.25 et 0.50% -BUPIVACAÏNE ADRÉNALINE QUALIMED : Solution inj. à 0.25 et 0.50% -MARCAÏNE RACHIANESTHÉSIE : Solution inj. intrarachidienne 20 mg/4 ml -BUPIVACAÏNE RACHIANESTHÉSIE AGUETTANT : Solution inj. intrarachidienne 0.5% -BUPIVACAÏNE QUALIMED : Solution inj. intrarachidienne 20 mg/4 ml	-Anesthésies loco-régionales, caudales, périurales, plexiques, tronculaires. -Anesthésies loco-régionales, caudales, périurales, plexiques, tronculaires avec adrénaline. -Rachianesthésie.
Étidocaïne	-DURANEST : Solution inj. 1% -DURANEST ADRÉNALINE : Solution inj. 1%	-Anesthésies loco-régionales, caudales, périurales (sauf obstétricale), plexiques, tronculaires.
Mépivacaïne	-CARBOCAÏNE : solution inj. 1 et 2%	-Anesthésies loco-régionales, caudales, périurales, plexiques, tronculaires.
Ropivacaïne	-NAROPÉINE 2 mg/ml : Solution inj. 2 mg/ml -NAROPÉINE 10 mg/ml et 7.5 mg/ml : Solution inj. 10 mg/ml ou 7.5 mg/ml	-Anesthésies loco-régionales, perfusion périurale, infiltration pariétale.
Pramocaïne	-TRONOTHANE : Gel pour application locale à 1%	-Anesthésie anorectale.

2.4. Propriétés physicochimiques

Trois propriétés essentielles déterminent la puissance et la durée d'action d'une molécule ayant un effet anesthésique local : La liposolubilité, la fixation protéique et le degré d'ionisation.

2.4.1. La liposolubilité

La lipophilie traduit la tendance d'un composé à s'associer aux membranes lipidiques, elle est estimée en fonction de la solubilité dans un solvant hydrophobe comme l'octanol. Chaque anesthésique local est caractérisé par un coefficient de partage octanol/eau. Cette propriété est en corrélation avec la puissance, car une plus grande partie de la dose administrée peut entrer dans les neurones et atteindre les sites d'action situés sur la face interne des canaux sodiques.

Le caractère lipophile d'un anesthésique local peut être modifié en modifiant la chaîne alkyle sur l'amine tertiaire ou le noyau aromatique. Ainsi la présence d'un radical butyl sur le noyau benzénique (tétracaïne) ou sur la fonction amine (bupivacaïne) améliore la liposolubilité et donc raccourcit le délai d'action. La liposolubilité augmente la toxicité, de sorte que l'index thérapeutique est plus bas pour les médicaments hydrophobes [10, 12].

2.4.3. Le degré d'ionisation

Les anesthésiques locaux sont des bases faibles, l'amine terminale peut exister sous une forme tertiaire non-ionisée liposoluble (B) qui seule traverse les membranes nerveuses, ou comme une forme quaternaire chargée positivement (BH⁺) et qui est hydrosoluble. Ainsi pour que les anesthésiques locaux soient solubles et stables en solution, ils sont formulés sous forme de sel de chlorhydrate. Par conséquent, les molécules sont injectées sous forme quaternaire soluble dans l'eau, cette forme ne pénètre pas dans le neurone. Le temps de déclenchement de l'anesthésie locale ou appelé également le temps de latence correspond au temps nécessaire pour le passage de la forme BH⁺ à la forme non ionisée B liposoluble.

La proportion relative de chacune des deux formes dépend du pH du milieu et du pKa de la molécule, en accord avec l'équation d'Henderson-Hasselbach [13] :

$$\text{pH} = \text{pKa} - \log (\text{BH}^+/\text{B})$$

Par définition, le pKa d'une molécule représente le pH pour lequel 50% des molécules existent sous forme tertiaire soluble dans les lipides et 50% sous forme quaternaire soluble dans l'eau. La constante d'ionisation (pKa) de l'anesthésique permet de prédire la proportion de molécules qui existe dans les états (BH⁺) et (B) en fonction du pH.

Le pKa détermine le temps de latence :

- Plus le pKa est proche du pH physiologique plus le temps de latence est réduit ;
- Plus il est élevé, la fraction neutre qui seule traverse les membranes nerveuses est en faible proportion et le temps de latence sera plus long.

Le pKa de la plupart des anesthésiques locaux est $>7,4$ (pH physiologique), et donc une plus grande proportion des molécules est ionisée lorsqu'ils sont injectés dans les tissus ayant un pH normal de 7,4. En outre, le milieu acide associé à l'inflammation des tissus favorise la configuration quaternaire, soluble dans l'eau ce qui explique la difficulté d'anesthésier les tissus inflammés ou infectés (figure 04) [12].

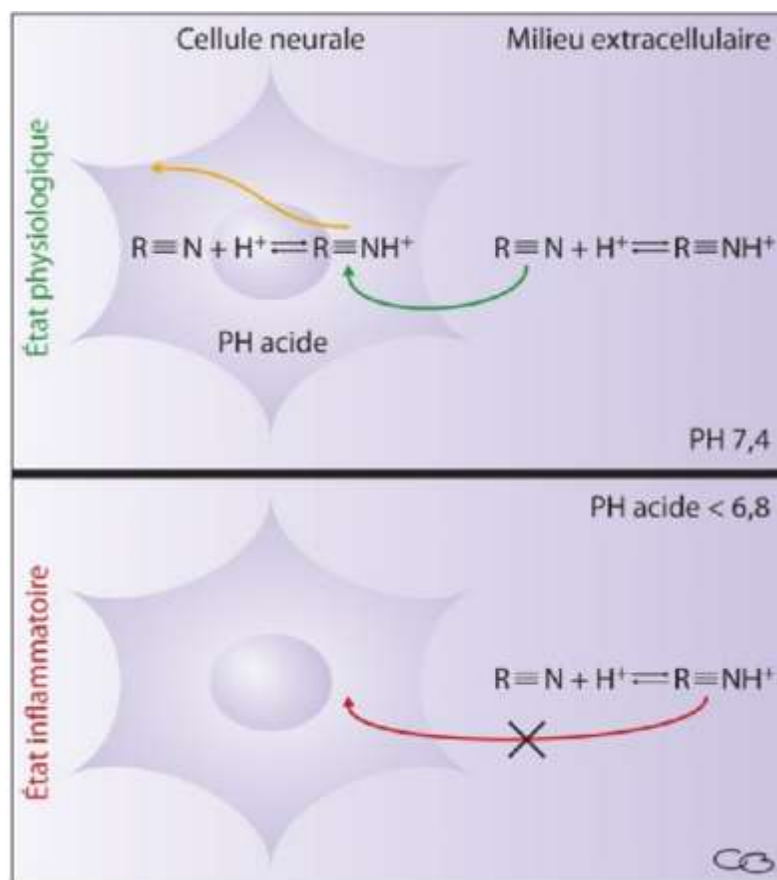


Figure 04 : Efficacité et dissociation de la molécule d'anesthésique local en fonction du pH [6].

2.5. Relation structure-activité des anesthésiques locaux

La structure de base d'un anesthésique local comprend trois éléments principaux : Un groupement aromatique et un groupement amine, réunis par une chaîne intermédiaire hydrocarbonée [9, 12, 13].

2.5.1. Le cycle aromatique

L'intensité et la durée de l'effet anesthésique local sont directement liées à la liposolubilité de la molécule, qui dépend du noyau aromatique. Ainsi des modifications de la structure de ce noyau entraînent des modifications de la liposolubilité et donc de la puissance anesthésique.

L'addition de substituant ou de groupements lipophiles (halogènes, groupements alkyles ou cycliques) au niveau du cycle aromatique ou de l'azote terminal conditionne la liposolubilité des différents produits.

La substitution avec des groupements donneurs d'électron (OH, NH₂...) en position ortho et para augmente la densité électronique du cycle aromatique à la fois par résonance et par effet inductif, ce qui améliore l'activité anesthésique locale par rapport aux analogues non substitués.

La substitution aux positions 2 et 6 du cycle aromatique par des méthyles (CH₃) a pour but de diminuer la vitesse d'hydrolyse de l'ester ou de l'amide [13].

2.5.2. La liaison intermédiaire

La stabilité, la durée d'action ainsi que la toxicité d'un anesthésique local dépendent de la nature de la liaison entre le cycle aromatique et la chaîne intermédiaire.

La liaison de type ester est très rapidement métabolisée par des estérases non spécifiques. Tandis que, la liaison de type amide résiste aux réactions d'hydrolyse et elle est métabolisée par les amidases au niveau du foie. Par conséquent, les anesthésiques locaux de type ester sont moins stables, ont une durée d'action courte, et une toxicité réduite par rapport aux anesthésiques locaux de type amide.

L'insertion des petits groupes alkyles autour de la fonction ester empêche l'hydrolyse par les estérases [13].

2.5.3. La chaîne intermédiaire

L'allongement de la chaîne intermédiaire augmente l'activité de la molécule et sa liposolubilité mais également le risque d'induction d'effets indésirables. Il augmente également la liaison aux protéines plasmatiques donc une activité intrinsèque plus

marquée et une durée d'action prolongée. La substitution latérale de cette chaîne par un groupement alkyl accroît la liposolubilité de l'anesthésique local [13].

2.5.4. Le groupe amine

L'amine tertiaire correspond au pôle hydrophile. Elle joue un rôle dans l'hydrosolubilité de la molécule et donc dans la répartition sanguine, dans la diffusion, ainsi que dans l'ionisation. Les anesthésiques locaux sous forme libre neutre (non ionisée) traversent aisément les membranes, ce qui permet un début d'action rapide [13].

2.5.5. La chiralité

De nombreuses molécules d'anesthésiques locaux comportent un carbone asymétrique. On distingue différents isomères optiques (énantiomères). La lidocaïne ne comporte pas de carbone asymétriques et donc pas d'énantiomères. La plupart des autres amino-amides (mépivacaïne, prilocaïne, bupivacaïne) renferment un carbone asymétrique. La ropivacaïne est un énantiomère S pur. Il en est de même pour la lévobupivacaïne, énantiomère S de la bupivacaïne [12].

Il existe d'importantes différences d'activité et de toxicité entre les formes lévogyres (-) et dextrogyres (+) de ces produits. Ainsi, les formes lévogyres sont moins toxiques que les formes dextrogyres et les mélanges racémiques (mélange de deux énantiomères en concentration égale). Cette différence s'explique par le fait que les énantiomères lévogyres ont un taux de fixation aux protéines plasmatiques plus élevé (+50%) et une action limitée sur les canaux sodiques [14].

2.6. Pharmacocinétique des anesthésiques locaux

La concentration sanguine des anesthésiques locaux dépend de la quantité injectée, de l'absorption à partir du site d'injection, de la distribution tissulaire ainsi que de la biotransformation et de l'excrétion de chacun des produits. Un certain nombre de facteurs individuels influence la concentration sanguine en modifiant la distribution : L'âge, l'état cardiovasculaire et hépatique [12, 14].

2.6.1. Résorption et concentration au niveau du site d'action

Les anesthésiques locaux tendent à diffuser à partir de leur point d'application, bien qu'ils soient le plus souvent utilisés en administration locale (à l'exception de la lidocaïne qui est employée par voie intraveineuse en cardiologie).

L'importance et la vitesse de la résorption dépend de la vascularisation du tissu. Ainsi, on peut obtenir des concentrations identiques à celles observées après une injection intraveineuse par application sur une muqueuse richement vascularisée (pharyngée ou respiratoire). Cette diffusion systémique explique les effets indésirables cardiaques et neurologiques observés, pour palier à cet inconvénient, on ajoute à la préparation un vasoconstricteur comme l'adrénaline, généralement à la concentration de 5 µg/ml. De plus la vasoconstriction prolonge la durée d'action de l'anesthésique local en augmentant le séjour du composé sur son site d'action.

Quel que soit l'anesthésique local considéré, les pics d'absorption sont plus élevés en passant du bloc intercostal, péri-dural, du plexus brachial et sciatique à la voie sous-cutanée. La richesse de la vascularisation et la surface d'absorption de ces tissus expliquent ces différences.

L'absorption au niveau de l'espace péri-dural est plus complexe, faisant intervenir les méninges mais également la graisse et les vaisseaux péri-duraux. La rétention par les graisses des anesthésiques locaux les plus liposolubles, conduit à minorer la concentration au pic, tout en prolongeant l'action locale. Dans ces conditions, la décroissance de la concentration sanguine est sous la dépendance directe du relargage péri-dural.

L'âge du sujet intervient également, on observe une diminution de l'absorption en raison de la modification de la vascularisation [10, 12].

2.6.2. Distribution

Les anesthésiques locaux possèdent un grand volume de distribution. Ils se distribuent dans tout l'organisme, mais leur concentration dans les tissus varie en fonction de la vascularisation de ces derniers. De ce fait, la distribution initiale se fait vers le cerveau, le cœur, les poumons, le foie et les reins. Le gradient de concentration s'inversant rapidement, l'anesthésique local quitte alors ces différents organes pour se distribuer dans les tissus moins

vascularisés mais de forte capacitance, tels les muscles et le tissu graisseux. Compte tenu de sa masse, le muscle squelettique représente le réservoir principal des anesthésiques locaux.

Les phénomènes de distribution interviennent peu dans la cinétique observée en période postopératoire. Lors d'une injection unique, il faut environ deux à trois heures pour que la courbe de concentration artérielle croise celle de concentration veineuse. Ceci se voit avec tous les agents et montre l'importance du phénomène de distribution. La distribution semble arriver à son équilibre après environ 12 à 18 heures d'administration. Le volume de distribution des anesthésiques locaux de type amide est d'environ 1.5 à 2 l/kg, ce qui permet un relatif effet tampon lors des variations de concentrations brutales [10, 12].

2.6.2.1. La fixation aux protéines

Les anesthésiques locaux se fixent aux composants du sang (hématies et protéines sériques comme l' α 1-glycoprotéine acide (AGA) et l'albumine). Ces différents systèmes ont une importance différente, l'AGA étant de loin le plus important car il est spécifique [10, 12].

2.6.2.2. Fixation aux hématies

Les éléments figurés du sang interviennent peu dans la fixation des anesthésiques locaux (le rapport de concentration entre le sang et le plasma varie de 65 à 80%, ce qui correspond à environ 15-30% des molécules des anesthésiques locaux présentes dans le sang fixées par les globules rouges). La fixation aux hématies est non saturable et peut prendre de l'importance dans deux situations opposées :

- Lorsque la concentration sanguine est très élevée, au-delà des concentrations toxiques ;
- A l'inverse lors d'une anémie.

Dans le premier cas, les systèmes habituels de fixation (AGA en particulier) sont dépassés et tous les autres systèmes, hématies, sérum et albumine vont être mis en jeu. Dans le second cas, les hématies fixent moins de 15% des molécules d'anesthésiques locaux lorsque l'hématocrite est en dessous de 30%, cela pouvant entraîner un débordement plus rapide des autres systèmes comme celui de l'orosomucoïde (AGA) [10, 12].

2.6.2.3. Liaison aux protéines sériques

La liaison des anesthésiques locaux de type amide aux protéines plasmatiques est importante. Comme toutes les bases faibles, les amides sont principalement liés à l'AGA

et à l'albumine sérique. L'AGA est 50 à 80 fois moins abondant dans le plasma que ne le soit l'albumine, en particulier chez le nourrisson. La fixation des anesthésiques locaux à l'albumine sérique se caractérise par une faible affinité mais une grande capacité (pratiquement insaturable) tandis que l'affinité de la fixation à l'AGA est élevée mais la capacité est faible [12].

a. Liaison à l' α 1-glycoprotéine acide

L'AGA, ou orosomucoïde, est la principale protéine sérique impliquée dans la liaison des amides. C'est une des protéines impliquées dans la réaction dite de «phase aiguë».

Sa concentration est faible à la naissance (0.20 g/l) et augmente progressivement au cours de la première année de vie jusqu'à 0.8 à 1 g/l. La concentration d'AGA augmente en cas de syndrome inflammatoire et en particulier dans les six heures qui suivent une intervention chirurgicale ou un traumatisme. De plus, tous les états inflammatoires, dont le cancer, s'accompagnent d'une modification structurelle de la protéine avec augmentation de l'affinité pour les molécules comme les anesthésiques locaux. Chez le nourrisson, la liaison à l'AGA est rapidement saturée aux concentrations usuelles. Les capacités de fixation des anesthésiques locaux sont donc réduites durant les six à neuf premiers mois de vie. Il conviendra d'en tenir compte dans les posologies utilisées à cet âge. Chez la femme enceinte, les concentrations d'orosomucoïde sont plus faibles, exposant aux risques d'une augmentation de la fraction libre de l'anesthésique local. Cette augmentation de la fraction libre d'anesthésique local ne semble cependant pas être suffisante pour augmenter le risque de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques [10, 12].

b. Liaison à l'albumine

L'albumine est la protéine la plus abondante dans le sérum, sa concentration moyenne étant de 40 g/l chez l'adulte. Lorsque la fixation à l'AGA est saturée, deux systèmes continuent à fixer les anesthésiques locaux: Les érythrocytes et l'albumine. Pratiquement toutes les hypo-albuminémies s'accompagnent d'une augmentation du taux d'AGA. Seul le syndrome néphrotique voit une baisse majeure des deux protéines sériques, ce qui peut entraîner une importante diminution des capacités de fixation des anesthésiques locaux [10, 12].

2.6.3. Métabolisme

2.6.3.1. Esters

Les anesthésiques locaux sous forme ester sont hydrolysés dans le sérum et les hématies par des estérases non spécifiques (pseudo-cholinestérases). Seule la cocaïne subit un métabolisme hépatique. Les esters ont longtemps été considérés comme des agents très sûrs à cause de la dégradation plasmatique rapide. En effet, leurs métabolites sont inactifs et non toxiques et seul l'acide para-aminobenzoïque peut induire des réactions toxiques, principalement d'origine allergique. Certains patients présentant une déficience en pseudo-cholinestérases, peuvent présenter des réactions toxiques [10, 12].

2.6.3.2. Amides

Après leur passage dans le courant sanguin, les anesthésiques locaux sous forme amide sont éliminés par le foie. Cette élimination passe par le système du cytochrome P950. La lidocaïne et la bupivacaïne sont principalement métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4W, alors que la ropivacaïne est principalement métabolisée par le CYP1A2 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. Ces enzymes ne sont pas matures à la naissance, ce qui explique que la bupivacaïne, qui a une clairance basse à la naissance, voit sa clairance augmenter dans la première année de la vie. En ce qui concerne la ropivacaïne, le phénomène semble encore plus important puisque le CYP1A2 est déficient à la naissance et met plusieurs années avant d'être totalement fonctionnel. Ainsi, il a été démontré que la clairance de la ropivacaïne atteint son maximum vers l'âge de 8 ans. La clairance de la bupivacaïne comme celle de la ropivacaïne est de 3 à 6 ml/min/kg au cours d'une administration prolongée. Cette clairance est relativement faible (elle représente un tiers à un cinquième du débit sanguin hépatique). Elle est plus faible que celle qui est observée après administration unique. L'augmentation de la fixation protéique est en grande partie responsable de cette diminution de la clairance. En effet, après 12 à 24 heures d'administration, la concentration libre atteint un plateau aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Néanmoins, une baisse de clairance intrinsèque au cours du temps ne peut pas être exclue. Certains métabolites pourraient être toxiques [10, 12].

2.6.4. Élimination

Les anesthésiques locaux sont excrétés sous forme inchangée par le rein à moins de 5%. Les altérations de la fonction rénale ne modifient pas la clairance des anesthésiques locaux mais il existe un risque d'accumulation de leurs métabolites actifs [14].

2.7. Mécanisme d'action des anesthésiques locaux

2.7.1. Rappel physiologique sur le potentiel d'action

Le potentiel de repos dépend de la concentration des électrolytes dans le cytoplasme et les liquides extracellulaires et de leurs mouvements de part et d'autre de la membrane axonale. Sa valeur varie entre - 60 et - 90 mV. Durant la dépolarisation d'un nerf, la conductance au sodium (g_{Na}) croît rapidement, modifiant le potentiel de repos de - 90 mV à - 50 mV. A ce potentiel-seuil, (g_{Na}) croît très rapidement et le potentiel de membrane s'élève à + 30 mV.

Au cours de la dépolarisation locale de la membrane, la propagation de l'influx se produit lorsque le potentiel-seuil est atteint. Le potentiel d'action est une dépolarisation transitoire de la membrane, résultant de la brève variation de la conductance au sodium. Cette rapide augmentation de (g_{Na}), appelée activation, permet l'entrée massive des ions sodium dans la cellule et dépolarise la membrane. La repolarisation est due d'une part à l'inhibition progressive de la conductance au sodium et d'autre part à l'augmentation de la conductance au potassium (g_K), entraînant une sortie de K^+ de la cellule ; les augmentations de la conductance au sodium et au potassium sont dépendantes du potentiel de membrane (dépendance au voltage). L'ATPase Na^+/K^+ reconstitue le gradient de sodium et de potassium de part et d'autre de la membrane. Le potentiel de repos est ainsi rétabli ; la membrane est prête à subir une nouvelle dépolarisation dans les conditions physiologiques (figure 05) [4].

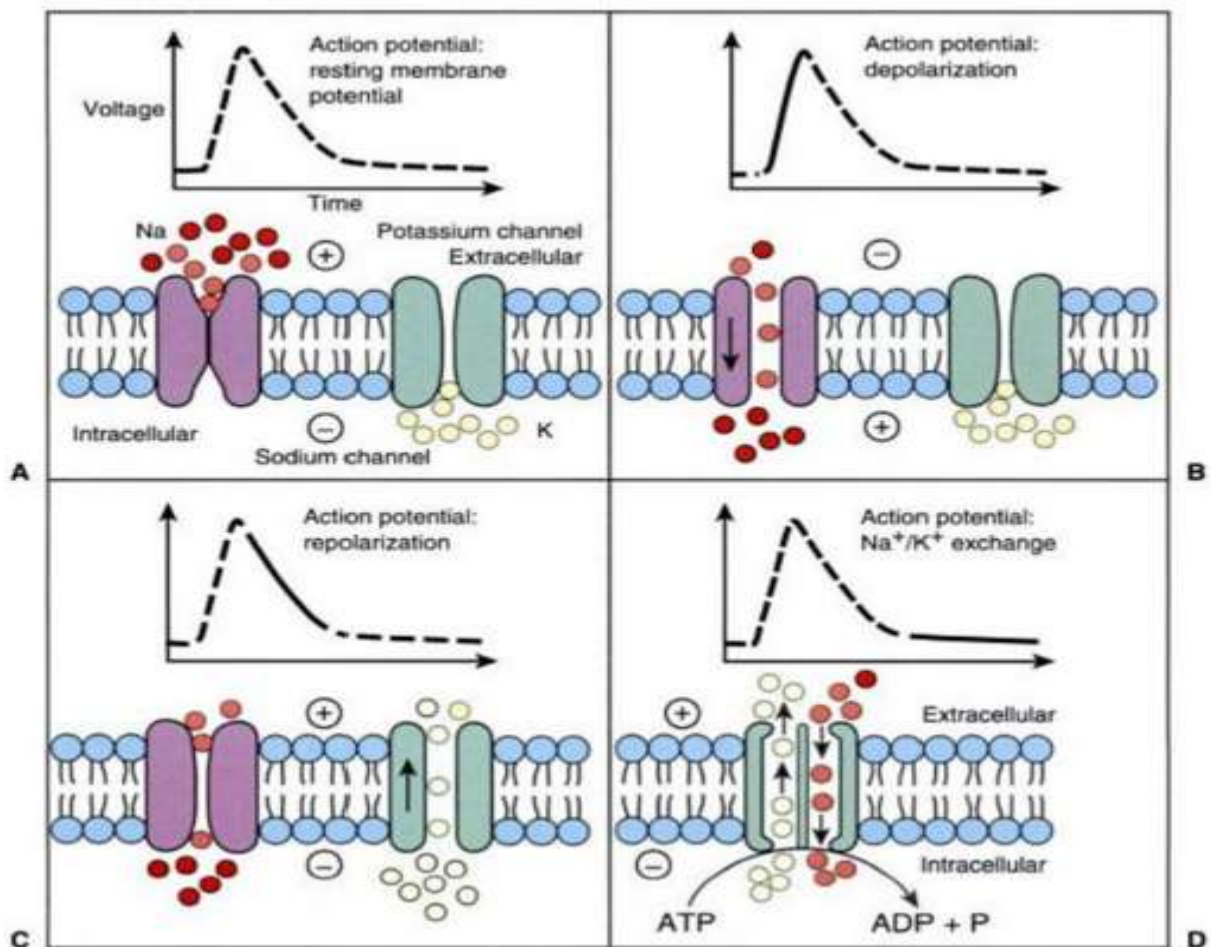


Figure 05 : Fonction des canaux sodique et potassique et mouvements des ions Na^+ et K^+ .

A: Au repos, le canal de sodium est fermé et il y a un excès relatif d'ions sodium dans l'espace extracellulaire et un excès relatif d'ions potassium dans l'espace intracellulaire.

B: Suite à un stimulus suffisant, le canal sodique voltage-dépendant s'ouvre permettant aux ions sodium d'entrer à l'intérieur du neurone, ce qui entraîne une dépolarisation.

C: Au sommet du potentiel d'action, les canaux sodiques se mettent spontanément à l'état inactivé, ce qui empêche la poursuite de l'entrée du sodium. Simultanément, les canaux potassiques s'ouvrent, et le potassium descend son gradient de concentration pour rendre le neurone négatif à l'intérieur par rapport à l'extérieur, ce qui entraîne la repolarisation.

D: La pompe sodium-potassium (Na^+/K^+ adénosine triphosphatase (ATPase)) échange trois molécules de sodium intracellulaires pour deux molécules de potassium extracellulaires, restaurant ainsi le potentiel de repos et la fermeture du canal sodique [7].

2.7.2. Mécanisme d'action des anesthésiques locaux sur la fibre nerveuse

2.7.2.1. Action au niveau du canal sodique

Les anesthésiques locaux sont responsables d'un blocage réversible des sensations en prévenant ou diminuant la conduction de l'influx nerveux aux alentours du site de leur application ou de leur injection. Leur mode d'action principal consiste en la diminution de la

perméabilité des cellules membranaires des nerfs aux ions sodiques, ils exercent aussi un effet stabilisant de membrane.

Les anesthésiques locaux bloquent la conduction en diminuant ou empêchant l'importante augmentation transitoire de la perméabilité membranaire aux ions sodiques, qui survient normalement lors d'une dépolarisation légère de la membrane. Cette action des anesthésiques locaux est due à leur interaction directe avec les canaux sodiques voltage-dépendants. Lorsque l'action anesthésique se développe progressivement dans un nerf, le seuil électrique d'excitabilité augmente, le taux d'augmentation du potentiel d'action diminue et la conduction pulsée diminue. Ces facteurs diminuent la probabilité de la propagation du potentiel d'action et la conduction nerveuse s'éteint. Les anesthésiques locaux modifient la cinétique du canal en augmentant la probabilité d'inactivation de celui-ci.

L'intensité du bloc dépend de la constante de vitesse de liaison de la molécule au canal qui représente l'affinité. Elle est également fonction de son potentiel de repos. Ainsi un nerf au repos est moins sensible aux anesthésiques locaux qu'un nerf stimulé de manière répétée. Des fréquences de stimulation élevées et des potentiels de membrane importants augmentent le degré du bloc anesthésique. Ceci s'explique par le fait que la forme ionisée de la molécule d'anesthésique local ne peut atteindre son récepteur que si le canal sodique est ouvert et par le fait que l'anesthésique local se lie plus fermement et donc stabilise le canal sodique lorsqu'il est sous forme inactive. La relation qui lie la fréquence de stimulation et l'anesthésique local dépend aussi de la vitesse de dissociation de son récepteur dans le pore du canal sodique. La fixation globale de l'anesthésique local est donc augmentée par l'activation des canaux pour deux raisons : Il y a plus de sites de fixation accessibles pendant l'activation (modèles des récepteurs gardés) et la dissociation de l'anesthésique local depuis les canaux activés est plus lente qu'à partir des canaux de repos (modèle des récepteurs modulés). Ainsi si la fréquence de stimulation est lente, le bloc est d'intensité modérée (bloc tonique), alors que lorsque la fréquence de stimulation s'accroît, l'intensité du bloc augmente progressivement pour atteindre un plateau dépendant de la fréquence de stimulation et de la nature de l'agent (bloc phasique) [10, 12].

2.7.2.2. Action sur les autres canaux transmembranaires

Les anesthésiques locaux peuvent se lier à d'autres protéines membranaires. En particulier, ils peuvent bloquer des canaux potassiques et à un moindre degré, des canaux calciques. La

sensibilité du canal potassique à l'action des anesthésiques locaux se rencontre pour une gamme de concentration huit à dix fois supérieure à celle nécessaire pour bloquer le canal sodique. L'effet prédominant est une simple réduction de la perméabilité de la membrane au flux potassique, indépendant du potentiel de la membrane. La sensibilité des canaux potassiques dépend du type de fibres utilisées, de la vitesse de conduction de la fibre (myélinisée ou non) et du type de l'anesthésique local. Le blocage des canaux potassiques semble participer aux effets arythmogènes des anesthésiques locaux et celui des canaux calciques semble favoriser leurs effets inotropes négatifs [10, 12].

2.7.3. Autres effets des anesthésiques locaux

2.7.3.1. Effets cardio-vasculaires

La plupart des anesthésiques locaux ont un effet anti-arythmique, surtout connu avec la lidocaïne [13]. Ils ralentissent la vitesse de dépolarisation dans les fibres de Purkinje et le muscle ventriculaire, réduisent la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire et diminuent l'excitabilité ventriculaire. Aux posologies habituelles, la lidocaïne n'a pas d'action sur la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire. En revanche, à posologie plus élevée, la conduction est ralentie à tous les niveaux. Les anesthésiques locaux ont un effet propre bradycardisant et inotrope négatif compensé par une stimulation d'origine centrale.

Tous les anesthésiques locaux peuvent avoir des effets arythmogènes, surtout décrits avec la bupivacaïne qui peut être responsable de sévères troubles du rythme ventriculaire (tachycardie ou fibrillation) ou de troubles de la conduction (blocs auriculo-ventriculaires ou intra-ventriculaires, torsade de pointe). Cet effet particulier de la bupivacaïne peut être dû à des effets myocardiques directs (bloc phasique prédominant, fort pouvoir bloqueur calcique et potassique) et des effets indirects d'origine centrale.

Les anesthésiques locaux ont également des effets sur l'activité mécanique du muscle cardiaque. Ils ont une action inotrope négative, dépendant de la dose, sur le muscle isolé. Cette dépression de la contractilité est proportionnelle à la puissance d'action sur le nerf isolé. L'effet inotrope négatif pourrait être en rapport avec une inhibition de la production d'AMP cyclique, ainsi que des interactions avec la respiration mitochondriale [10, 12].

2.7.3.2. Effets respiratoires

Les effets respiratoires sont controversés et ont surtout été mis en évidence chez l'animal. Ils dépendent également de la concentration en anesthésique local. A des concentrations élevées, les anesthésiques locaux vont entraîner une dépression des chémorécepteurs, ainsi que des récepteurs trachéobronchiques. Les résultats des études concernant les réponses ventilatoires à l'hypoxie et au CO₂ sont contradictoires. Certains ont décrit une légère réponse ventilatoire à l'hypoxie. Pour d'autres, les anesthésiques locaux ne modifient pas la mécanique ventilatoire du sujet sain mais augmentent de façon modérée la réponse ventilatoire au CO₂. Enfin, aucun effet de la lidocaïne, de la mépivacaïne et de la bupivacaïne sur la réponse à l'hypoxie ou à l'hypercapnie n'a été retrouvé dans certaines études. Au niveau des vaisseaux pulmonaires, on note une vasoconstriction limitée aux veines pulmonaires par la lidocaïne à faible concentration qui concerne également le versant artériel avec l'augmentation des doses [10, 12].

2.7.3.3. Action sur le métabolisme oxydatif

Les anesthésiques locaux perturbent les fonctions mitochondriales en inhibant le transport des électrons. Par ailleurs, il a été démontré un effet découplant spécifique avec la bupivacaïne, effet en partie responsable de certains effets indésirables de cette molécule. Cet effet ne s'observe qu'à des concentrations cent fois supérieures à celles observées dans le plasma des patients au cours d'une anesthésie locorégionale [10, 12].

2.7.3.4. Effets sur le système nerveux central

Les anesthésiques locaux traversent facilement la barrière hémato-méningée, en raison de leur liposolubilité. A faible posologie (2 mg/kg) correspondant à un taux plasmatique entre 0.5 à 4 µg/ml, la lidocaïne possède un effet anticonvulsivant. Par ailleurs, même si la question est encore débattue, il semblerait que les anesthésiques locaux possèdent une action analgésique propre, ce qui a conduit à les proposer pour le traitement de certaines neuropathies périphériques, notamment cancéreuses.

Lorsque les concentrations plasmatiques augmentent, d'autres signes neurologiques (dysesthésies péribuccales, acouphènes, troubles visuels, secousses musculaires, convulsions...) vont apparaître, signes annonciateurs d'une toxicité systémique, notamment

avec la lidocaïne, imposant une prise en charge spécifique pour éviter la survenue d'un arrêt respiratoire, d'un coma voire décès [10, 12].

2.7.3.5. Effet anti-inflammatoire

Les propriétés anti-inflammatoires des anesthésiques locaux sont connues depuis plus de dix ans. Ainsi, la bupivacaïne comme d'autres anesthésiques locaux de la classe des amides diminue les phénomènes inflammatoires médiés par les leucocytes in vivo et in vitro. Les anesthésiques locaux inhibent l'agrégation plaquettaire in vivo et in vitro. L'effet anti-inflammatoire se caractérise également par une diminution de la production des radicaux libres au cours de la perfusion après ischémie [10, 12].

1. Aperçu historique

La benzocaïne est le para-aminobenzoate d'éthyle, elle a été synthétisée pour la première fois par un chimiste allemand Ritsert en 1890, et en raison de sa faible toxicité et de ses bonnes propriétés anesthésiques locales, il lui a été donné le nom commercial de «Anesthesin».

En 1901, cette substance a été pharmacologiquement testée par Robert-Rostock et il a été démontré qu'elle possédait des propriétés anesthésiques remarquables. En 1902, différentes formulations (poudre, pâte, pastille, dragée et pommade) de la benzocaïne, étaient mises sur le marché sous le nom commercial de «Anesthesin» [15].

2. Structure chimique

La benzocaïne est un ester d'éthyle d'un acide benzoïque substitué (figure 06 et 07). Elle est préparée à partir de l'acide 4-amino benzoïque et de l'éthanol en présence d'un catalyseur acide et dans des conditions anhydres [15, 16, 17].

- Synonymes : Anaesthesinum, Anesthamine, Ethoforme, Aminobenzoate d'éthyle ;
- Dénomination scientifique (selon l'IUPAC) : Ethyl 4-aminobenzoate ;
- Formule chimique brute : $C_9H_{11}NO_2$;
- Masse molaire : 165.2 g/mol ;
- Numéro de CAS : [94-09-7].

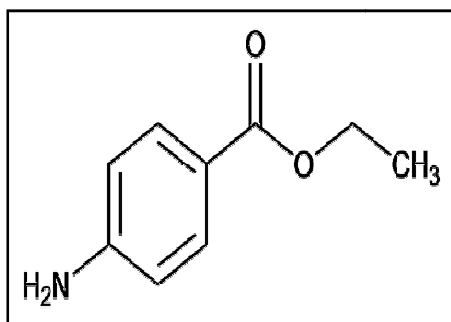


Figure 06 : Structure chimique de la benzocaïne [16].

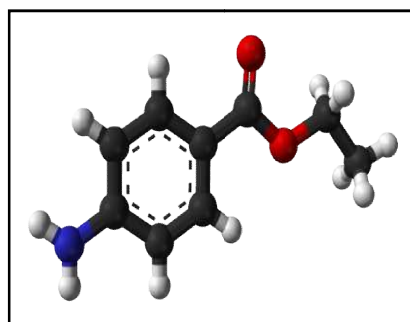


Figure 07 : Structure tridimensionnelle de la benzocaïne.

3. Propriétés physicochimiques

3.1. Aspect

La benzocaïne est une base se présentant sous forme de poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou sous forme de cristaux incolores [16].

3.2. Point de fusion

La benzocaïne fond entre 89 à 92°C [16].

3.3. Solubilité

La solubilité de la benzocaïne dans divers solvants à 20 °C est donnée dans le tableau III [16].

Tableau III : La solubilité de la benzocaïne à 20 °C dans divers solvants

Solvant	Solubilité (volume du solvant en ml par un g de benzocaïne)
Eau	2500
Alcool	8
Chloroforme	2
Ether	4

3.4. Constante de dissociation

La constante de dissociation acide de la benzocaïne est $pK_a=2,8$ à 25°C [17].

3.5. Spectre d'absorption dans l'ultraviolet

La benzocaïne en solution absorbe le rayonnement ultraviolet et donne différents maximums d'absorption dans différentes solutions. Dans le méthanol ou l'éthanol, HCl 0.1 M et NaOH 0.1 M, elle a des maximums d'absorption à 220, 293 ; 272 et 285 respectivement [17].

4. Mécanisme d'action

La benzocaïne agit au niveau du neurone en interférant avec le processus d'excitation et de conduction. Sous forme de base, son principal lieu d'action est la membrane axonale riche en lipides, sur la surface interne du neurone où le pH est plus acide elle reprend une forme cationique. A ce niveau, la benzocaïne bloque la conduction nerveuse par diminution de la perméabilité membranaire aux ions sodium qui survient lors de la phase de dépolarisation (figure 08) [7, 18].

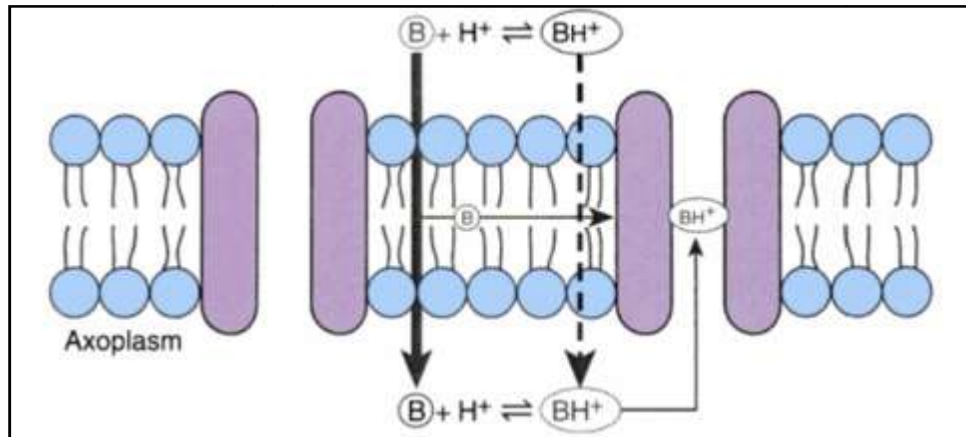


Figure 08 : Mécanisme d'action de la benzocaïne [7].

5. Pharmacocinétique

La benzocaïne est mal absorbée par la peau intacte, bien absorbée par les muqueuses. Le degré d'absorption de la benzocaïne par la peau et les muqueuses augmente avec la surface de celles-ci, la présence de lésions, les coupures, les abrasions et la quantité de l'anesthésique local appliqué. La benzocaïne est métabolisée par les cholinestérases du plasma et du foie, en produisant le PABA. Elle est excrétée par voie urinaire [19].

6. Indications thérapeutiques

- La benzocaïne seule (TOPEX[®] 20% gel) est indiquée en anesthésie locale de contact de la muqueuse de la cavité buccale avant intervention douloureuse.
- En association avec :
 - La néomycine (ENZYMICINE[®] bâton pour usage dentaire, NEOCONES[®] cône pour usage dentaire) : Traitement adjuvant des alvéolites après contrôle et nettoyage de l'alvéole ;
 - L'oxyde de zinc, le butoforme, le résorcinol et l'hydroxyquinoléine (NESTOSYL[®] pommade) : Traitement symptomatique local du prurit, en particulier suite aux piqures d'insectes ;
 - La résorcine et l'amyléine chlorhydrate (PARACAMF[®] solution pour usage dentaire) : Traitement adjuvant des alvéolites après contrôle et nettoyage de l'alvéole ;
 - L'énoxolone, le bromure de dodécylonium, et l'esculoside sesquihydraté (PHLEBOCREME[®] crème rectale, PHLEBOSUP[®] suppositoires, SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE[®] crème rectale, SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE[®] suppositoire) : Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales en particulier dans la crise hémorroïdaire ;
 - Le chlorhydrate de cinchocaïne et de tétracaïne (TRUE TEST[®] dispositif transdermique N°5) : Ce médicament est à usage diagnostique uniquement, il aide au diagnostic des allergènes responsables d'un eczéma de contact [18].

7. Posologie et mode d'administration

➤ La benzocaïne seule (TOPEX[®] 20% gel) : Application locale, unique ou répétée, d'une petite quantité de gel sur la muqueuse buccale.

➤ En association avec :

-La néomycine (ENZYMICINE[®] bâton pour usage dentaire, NEOCONES[®] cône pour usage dentaire) : Application locale stricte. Prélever de façon aseptique dans le flacon puis insérer un ou deux cônes dans l'alvéole dentaire après contrôle et détersion de l'alvéole. Pour l'insertion dans une très petite alvéole, il est possible de couper les cônes. La forme des cônes permet une préhension facile à l'aide d'une précelle ;

-L'oxyde de zinc, le butoforme, le résorcinol et l'hydroxyquinoléine (NESTOSYL[®] pommade) : Voie cutanée. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans. Un à trois applications par jour. L'indication ne justifie pas un traitement prolongé (un à deux jours) ;

-La résorcine et l'amyléine chlorhydrate (PARACAMF[®] solution pour usage dentaire) : Application locale stricte.

*Traitement préventif de l'alvéolite: Après l'avulsion, remplir l'alvéole avec deux ou trois gouttes de produit, associé éventuellement à un pansement alvéolaire ;

*Traitement curatif de l'alvéolite sèche : Déterger soigneusement l'alvéole par lavage à l'eau tiède additionnée d'un quart de son volume de solution diluée d'eau oxygénée (dix volumes).

L'application du produit pendant un à deux minutes à l'aide d'un petit morceau de gaze permet grâce à son action anesthésique de pratiquer un petit curetage osseux, destiné à rétablir la circulation sanguine des parois de l'alvéole. Placer ensuite une mèche de gaze ordinaire imprégnée de produit suivant le principe chirurgical du pliage accordéon. Laisser à demeure pendant 24 heures. Un seul pansement suffit habituellement pour obtenir la guérison ;

-L'énoxolone, le bromure de dodéclonium, et l'esculoside sesquihydraté (PHLEBOCREME[®] crème rectale, PHLEBOSUP[®] suppositoires, SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE[®] crème rectale, SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE[®] suppositoire) : deux ou trois suppositoires par jour ;

-Le chlorhydrate de cinchocaïne et de tétracaïne (TRUE TEST[®] dispositif transdermique N°5) : Pour chaque allergène, la concentration a été fixée de manière à être suffisante pour déclencher une réaction, même chez des patients faiblement sensibilisés, mais suffisamment faible pour minimiser les risques de réaction irritante.

Le meilleur emplacement pour appliquer les bandes est la partie supérieure du dos, à environ cinq cm de part et d'autre de la ligne médiane. Le patient doit conserver le TRUE Test pendant au moins 48 heures. La bande est ensuite retirée, soit par le patient lui-même, soit par le médecin. La réaction doit être lue entre 72 et 96 heures après l'application, c'est à dire lorsque les réactions allergiques sont complètement développées et que les éventuelles réactions d'irritation bénignes se sont atténuées.

Chez l'enfant, l'innocuité de TRUE Test n'a pas été établie [18].

8. Contre-indications

- Hypersensibilité à la benzocaïne ;

- Sensibilité aux substances méthémoglobinisantes, notamment chez les nourrissons et les enfants ;

- Sensibilité croisée : Sensibilité générale aux substances du groupe para qui comprend outre la benzocaïne, la procaïne, le paraphénylènediamine, l'acide para-amino-salicylique,

sulfanilamide, l'aniline, les colorants azoïques et les esters du PABA utilisés comme produits solaires ;

- Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation tel que les stabilisants, les colorants, les bases... ;
- Personnes ayant une intolérance connue à l'alcool pour les produits qui le contiennent ;
- Enfants moins de deux ans en raison du risque accru de méthémoglobinémie [18, 19].

9. Effets indésirables

- Maux de tête ;
- Hyperthermie ;
- Nausées et vomissements ;
- Aggravation de la sensation douloureuse, rougeur, enfllement, ou irritation autour ou à l'intérieur de la cavité buccale ;
- Réactions allergiques de type eczéma de contact et choc anaphylactique ;
- Rares cas de méthémoglobinémie transitoire [18, 19].

10. Interactions médicamenteuses

Compte tenu des interférences médicamenteuses possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'autres médicaments pour application locale est déconseillé. Le risque d'interactions entre la benzocaïne et d'autres médicaments est faible. Parce que peu, voire aucune, quantité de benzocaïne n'est absorbée dans le sang. La toxicité de la benzocaïne peut être accentuée par l'administration concomitante d'inhibiteurs de la cholinestérase [18, 19].

11. Grossesse et allaitement

11.1. Grossesse

La FDA (United State Food and Drug Administration) a classé la benzocaïne dans la catégorie C. La catégorie C signifie que les études de reproduction chez l'animal ont montré un effet négatif sur le fœtus, et qu'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes n'a été faite, mais les avantages potentiels peuvent justifier l'utilisation du médicament chez les femmes enceintes en dépit des risques potentiels [20].

11.2. Allaitement

Il n'y a pas de données concernant le passage de la benzocaïne dans le lait maternel. Cependant, compte tenu du mode d'administration, l'allaitement est possible au décours du traitement [21].

12. Toxicité

La benzocaïne peut causer une méthémoglobinémie, une maladie qui compromet la capacité des globules rouges à transporter l'oxygène dans le corps, cette maladie est connue sous le nom de BIM (Benzocaine Induced Methemoglobinemia).

La pathogénèse de la BIM n'est pas totalement comprise, certains chercheurs croient que la benzocaïne provoque l'oxydation de l'Hb en MetHb qui se produit plus rapidement que la réduction de la MetHb en Hb, d'autres croient que la benzocaïne est un oxydant indirect car elle est métabolisée en phenylhydroxylamine qui interagit avec de l'O₂ en produisant un puissant radical libre O₂⁻ (anion superoxyde puissant agent oxydant).

Les symptômes de la BIM incluent notamment la confusion, la fatigue, les maux de tête, les nausées, l'essoufflement, l'altération du rythme cardiaque ainsi que la décoloration de la peau ou des lèvres (qui deviennent pâles, grises ou bleutées). Ces symptômes peuvent survenir après une ou plusieurs utilisations, dans un délai variant de quelques minutes à deux heures. Dans de rares cas, la BIM peut entraîner un état de stupeur, un coma et même la mort [21].

Les facteurs de risque :

- Enfants de moins de six mois ;
- Forte concentration (>20%) de la benzocaïne ;
- Toute anomalie congénitale qui interfère avec la production de l'Hb (les hémoglobinopathies) tel que : Carence en G6PD, en pyruvate kinase, en MetHb réductase NADH dépendante ;
- Toute condition médicale qui affecte le transport de l'O₂ (ex : Anémie, dysfonctionnement pulmonaire, atteinte cardiaque) ;
- Acidose métabolique grave parce que la réduction de MetHb en Hb est inhibée en milieu acide ainsi il est indispensable de maintenir un pH normal chez les patients recevant la benzocaïne ;
- Les aliments riches en nitrates car ils sont transformés chimiquement par la flore gastro-intestinale en nitrites qui sont des puissants oxydants de l'Hb [21].

➤ Le traitement de la BIM :

Le bleu de méthylène est l'antidote spécifique pour la benzocaïne, il augmente la conversion de la MetHb en Hb en réduisant le taux de l'Hb oxydée. La posologie est de 1 à 2 mg/kg par dose (ou de 0.1 à 0.2 mg/kg d'une solution à 1%). Le bleu de méthylène doit être administré si la valeur de la MetHb est supérieure à 30% ou si la toxicité clinique grave est présente. La décontamination gastro-intestinale avec du charbon n'est généralement pas nécessaire parce que les gels ou lotions contenant de la benzocaïne sont généralement rapidement absorbés. Si

le patient est asymptomatique ou si la valeur de la MetHb est inférieure à 15%, le patient devrait être observé pendant six heures et ensuite déchargé. En cas de libération, le patient doit être suivi dans les 24 heures pour tout essoufflement, fatigue croissante ou douleur thoracique [21].

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

1. Matériel et méthodes

1.1. Obtention de la benzocaïne par synthèse chimique

La synthèse chimique permet de préparer une grande variété d'espèces chimiques, celles-ci peuvent être identiques aux espèces naturelles ou complètement nouvelles. Elle demeure la principale voie de synthèse de la plupart des médicaments actuellement commercialisés, soit par synthèse totale ou par hémisynthèse (synthèse de molécule à partir de composés naturels qui possèdent déjà une partie de la molécule visée).

Différents procédés ont été proposés pour l'obtention de la benzocaïne, des procédés qui se font en une seule étape (estérification) à partir de l'acide para-aminobenzoïque et d'autres en plusieurs étapes (oxydation, estérification, réduction) à partir du para-nitrotoluène.

Dans notre étude, nous allons nous intéresser aux procédés qui se font en une seule étape à partir du PABA en utilisant un chauffage à reflux et en se basant sur la cristallisation du produit.

✓ Principe du chauffage à reflux

Le montage du chauffage à reflux est couramment utilisé en synthèse. Il s'agit d'une technique rencontrée habituellement au laboratoire, et utilisant une verrerie adaptée aux quantités de produits utilisés.

Il est constitué d'un réacteur (ballon rodé) surmonté d'un réfrigérant à eau. Le chauffage sera assuré soit par un chauffe ballon, un bain-marie, un bain de sable ou un bain d'huile. La température du bain pourra être contrôlée à l'aide d'un thermomètre (figure 09).

Ce chauffage permet d'augmenter la vitesse des transformations chimiques lors des synthèses en augmentant la température qui est un facteur cinétique. Il permet également d'éviter les pertes de matière en condensant les vapeurs formées : Du fait de l'augmentation de la température, certaines espèces chimiques s'évaporent, ces vapeurs se condensent au contact des parois froides du réfrigérant et retombent dans le milieu réactionnel [22].

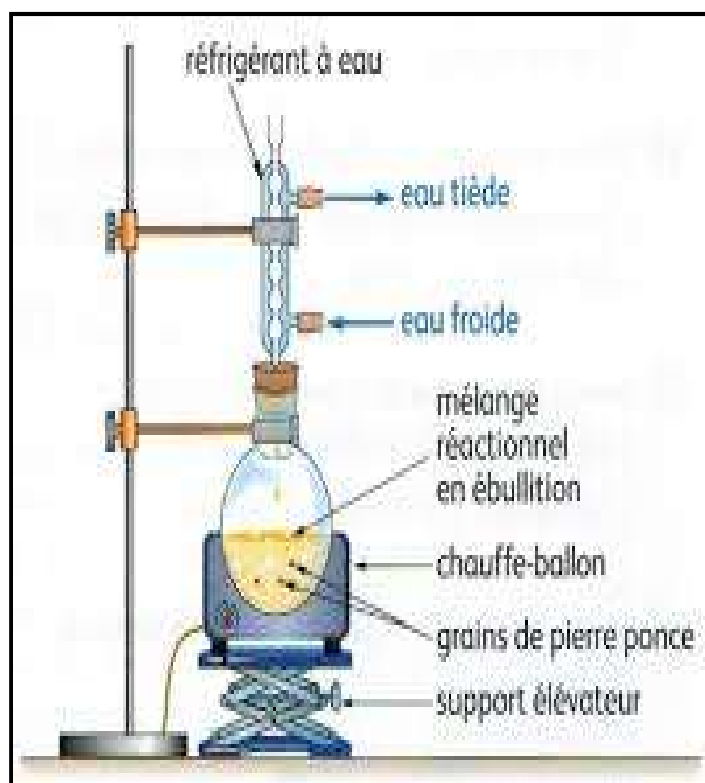


Figure 09 : Montage d'un chauffage à reflux.

✓ Principe de la cristallisation

La cristallisation est une opération de séparation et de purification de produits minéraux ou organiques qui conduit, grâce à un changement d'état, à partir de leur état liquide à la formation de solides [23].

✓ Définition de l'estérification

C'est une réaction qui consiste à faire réagir un alcool avec un acide carboxylique. Il se forme alors un ester et de l'eau. C'est une réaction lente, sans dégagement de chaleur (athermique) et limitée [24].

1.1.1. Protocole de synthèse

La benzocaïne est obtenue par estérification du PABA avec l'éthanol en présence de l'acide sulfurique selon la réaction suivante (figure 10) :

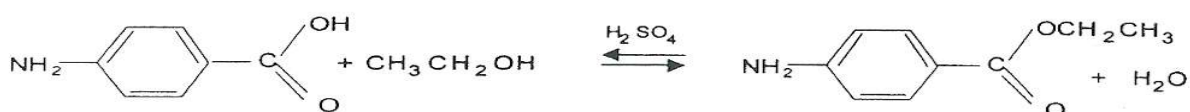


Figure 10 : Réaction de synthèse de la benzocaïne.

🌈 Réactifs et matériels utilisés

➤ Matériels

Le matériel utilisé pour la synthèse et la purification de la benzocaïne est présenté dans le tableau ci-dessous :




Tableau IV : Matériel de synthèse et de purification de la benzocaïne


Verrerie	Appareillage	Autres
-Ballon monocol à fond plat de 250 ml ; -Béchers de 40, 100 et de 300ml ; -Eprouvettes graduées de 25 et de 100 ml ; -Fioles de 100, 250 et de 500ml ; -Erlenmeyer de 250ml ; -Entonnoir büchner ; -Fiole à vide ; -Cristalliseur ; -Baguette en verre ; -Verres de montre ; -Entonnoir en verre.	-Etuve ; -Balance analytique ; -Hotte ; -Agitateur ; -Montage à reflux ; -Support élévateur ; -Machine à glace ; -Plaque chauffante avec agitation magnétique ; - Pompe à vide.	-Pisette ; -Spatule ; -Pinces ; -Papier filtre ; -Papier pH ; -Barreaux aimantés ; -Pince en bois ; -Thermomètre.

➤ Réactifs

Les réactifs utilisés pour la synthèse et la purification de la benzocaïne sont représentés dans le tableau V.

Tableau V : Réactifs utilisés pour la synthèse et la purification de la benzocaïne

Réactifs	Données physicochimiques	Précautions
Acide para aminobenzoïque 98% m/m	Formule brute : $C_7H_7NO_2$ N° CAS : 150-13-0 M_r : 137.13g/mol PF : 188.5°C ρ : 1.38g/cm ³	
Ethanol 96°	Formule brute : C_2H_6O N° CAS : 64-17-5 M_r : 46.07g/mol PF: -114°C PE: 79°C Lot : SZBB1100V	
Acide sulfurique 95-97 %	Formule brute : $H_2S_4O_4$ N° CAS : 7664-93-9 M_r : 98.08g/mol	 

	PF: 3°C PE: 337°C Lot : SZBB0730V	
Carbonate de sodium	Formule brute : CNa_2O_3 N° CAS : 497-19-8 M_r : 105.99 g/mol PF : 851°C ρ : 2.532g/cm ³	
Eau distillée	Formule brute : H_2O M_r : 18.015g/mol d : 1	

Mode opératoire

Etape 1 : Synthèse de la benzocaïne impure

- Dans un ballon de 250ml, introduire progressivement :
 - 2.7g de PABA ;
 - 40ml d'éthanol.
- Mettre le ballon dans un bain de glace, agiter doucement et ajouter goutte à goutte 2.5ml d'acide sulfurique ;
- Adapter un chauffage à reflux, et porter le mélange à 100°C pendant 75 mn par chauffage direct sur plaque chauffante, dans un bain-marie ou dans un bain d'huile.

Etape 2 : Séparation de la benzocaïne

- Laisser refroidir le mélange, verser dans un bécher ;
- Ajouter sous agitation une solution saturée de Na_2CO_3 à 20% jusqu'à l'obtention d'un $\text{pH} \approx 9$, il se forme un précipité blanc ;
- Filtrer et essorer sur büchner ;
- Purifier le filtrat par l'une des deux méthodes ci-dessous :
 - La cristallisation
 - Additionner au filtrat 10ml d'eau distillée ;
 - Refroidir dans un bain de glace ;
 - Filtrer et essorer sur büchner ;
 - La benzocaïne est obtenue sur un papier filtre préalablement pesé ;
 - Laisser sécher à l'air libre.
 - L'extraction liquide-liquide
 - Mettre le filtrat dans une ampoule à décantier, ajouter 25ml d'éther ;
 - Agiter et laisser décantier ;
 - Séparer les deux phases qui se sont formées, garder la phase organique ;
 - Ajouter 25ml d'éther à la phase aqueuse ;
 - Agiter et laisser décantier ;
 - Séparer les deux phases ;
 - Eliminer la phase aqueuse et garder la phase organique ;
 - Réunir les deux phases organiques ;
 - Ajouter quelques cristaux de sulfate de magnésium anhydre, laisser agir 15 minutes ;
 - Filtrer et essorer sur büchner ;

- Eliminer le précipité et garder le filtrat ;
- Evaporer le filtrat sous hotte ;
- Refroidir l'huile obtenue dans un bain de glace jusqu'à solidification ;
- Filtrer sous vide ;
- La benzocaïne est obtenue sur un papier filtre préalablement pesé ;
- Laisser sécher à l'air libre.

Sachant que le PABA et l'éthanol à 96° ne sont pas pures à 100% ($P_{\text{PABA}} = 98\%$, $P_{\text{éthanol}} = 96\%$) nous devons corriger la masse et le volume à prélever respectivement avant d'entamer la synthèse.

✚ L'acide para-amino-benzoïque

- Calcul de la masse du PABA réellement pesée (X)

100g du réactif \longrightarrow 98% du PABA

Pe \longrightarrow 2.7 g

$$Pe = (2.7 \times 100) / 98$$

$$Pe = 2.755 \text{ g}$$

✚ L'éthanol à 96°

100 ml du réactif \longrightarrow 96 ml d'éthanol

$V_{\text{corrigé}}$ \longrightarrow 40 ml

$$V_{\text{corrigé}} = 40 \times 100 / 96 = 41.66 \text{ ml}$$

$$V_{\text{corrigé}} = 41.66 \text{ ml}$$

1.1.2. Mécanisme réactionnel

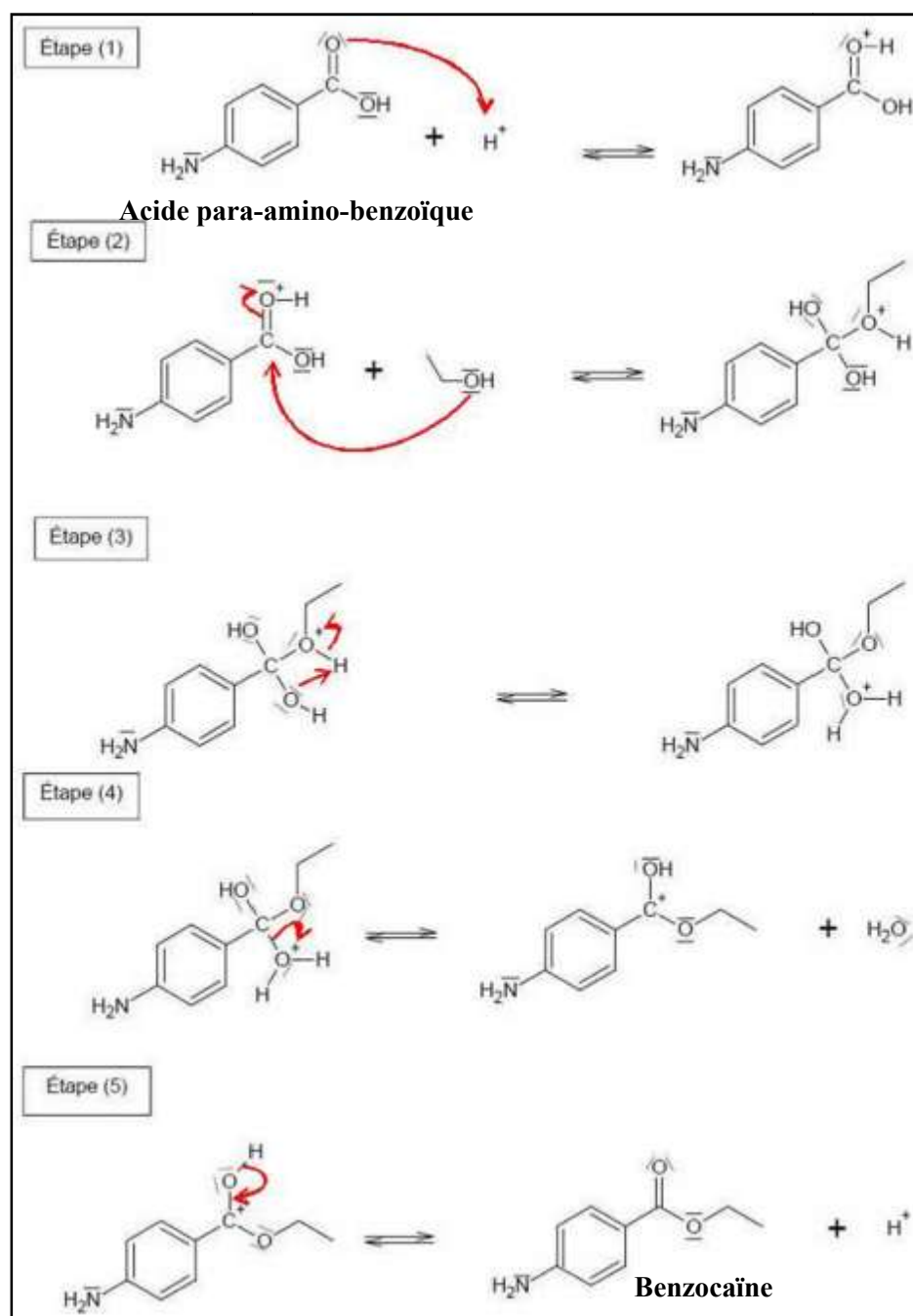


Figure 11 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la benzocaïne.

1.1.3. Calcul du rendement

1.1.3.1. Définition

Le rendement d'une réaction d'estérification est le rapport de masse expérimentale sur la masse théorique. Il est exprimé en pourcentage (%) :

$$R = \frac{\text{Masse expérimentale}}{\text{Masse théorique}} \times 100 \quad (\%)$$

1.1.3.2. Calcul de la masse théorique de la benzocaïne

La benzocaïne est obtenue par estérification d'une mole de PABA avec une mole d'éthanol, en présence de l'acide sulfurique comme l'illustre la figure 12 :

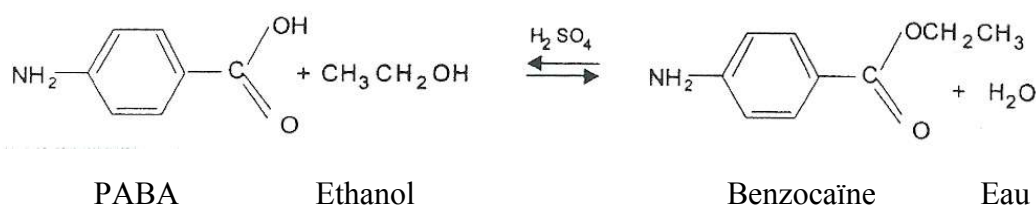


Figure 12 : Réaction de synthèse de la benzocaïne.

Le déroulement de cette réaction de synthèse est résumé dans le tableau VI.

Tableau VI : Tableau d'avancement de la réaction de synthèse de la benzocaïne

	PABA + Ethanol		Benzocaïne + Eau	
Etat initial	n_1	n_2	0	0
Etat intermédiaire	$n_1 - X$	$n_2 - X$	X	X
Etat final	$n_1 - X_{\max}$	$n_2 - X_{\max}$	X_{\max}	X_{\max}

Selon la réaction mise en jeu, nous avons une mole de PABA qui réagit avec une mole d'éthanol pour donner une mole de benzocaïne, les coefficients stœchiométriques étant égaux à 1 ; le réactif limitant est celui qui a la plus petite quantité initiale. X_{\max} représente le nombre de moles initiales de ce réactif limitant.

La formule de calcul de la masse théorique de la benzocaïne est la suivante :

$$n_{\text{benzocaïne}} = X_{\max} = m_{\text{benzocaïne}} / M_{\text{F benzocaïne}}$$

$$m_{\text{benzocaïne}} = X_{\text{max}} \times M_r_{\text{benzocaïne}}$$

Donc la formule de calcul du rendement de la réaction de synthèse de la benzocaïne s'écrit comme suit :

$$R = \frac{\text{Masse expérimentale}}{X_{\text{max}} \times M_r_{\text{benzocaïne}}} \times 100 \text{ (\%)}$$

1.2. Evaluation de la qualité de la benzocaïne synthétisée

1.2.1. Caractères organoleptiques

Les caractères organoleptiques sont déterminés par une simple observation visuelle des cristaux obtenus et de la poudre obtenue après purification du produit.

1.2.2. Analyse des cristaux obtenus par microscopie électronique à balayage (MEB)

1.2.2.1. Appareil utilisé

Afin d'étudier les différents échantillons de benzocaïne synthétisée sur le plan microscopique, nous avons utilisé un MEB de type Philips XL30 couplé à un système complet de microanalyse EDS (figure 13).



Figure 13: Microscope électronique à balayage Philips ESEM XL-30 couplé à un système complet de microanalyse EDS.

1.2.2.2. Technique proprement dite

- Déposer l'échantillon de benzocaïne à examiner sur le porte objet du MEB ;
- Recueillir l'image.

1.2.3. Analyse de la solubilité de la benzocaïne synthétisée

1.2.3.1. Définition

La solubilité d'un composé dans un solvant est la quantité maximale pouvant passer en solution dans un volume donné. Au-delà, la solution est saturée et le composé ne se dissout plus. Elle est exprimée en g/l ou en mol/l [16].

Comme l'illustre le tableau VII.

Tableau VII : Tableau exprimant la solubilité d'une substance [16]

Les termes descriptifs	Volumes approximatifs de solvant en ml /g de substance
Très soluble	Inférieur à 1
Facilement soluble	de 1 à 10
Soluble	de 10 à 30
Assez soluble	de 30 à 100
Peu soluble	de 100 à 1000
Très peu soluble	de 1000 à 10000
Pratiquement insoluble	Plus de 10000

1.2.3.2. Mode opératoire

- Dans des tubes à vice, dissoudre 0,1g de la benzocaïne synthétisée dans 250ml, 0,4ml, 0,8ml et 0,2ml respectivement d'eau distillée, d'alcool éthylique à 96°, d'éther et de chloroforme ;
- Agiter et noter l'observation [26].

1.2.4. Identification de la substance active synthétisée

1.2.4.1. Point de fusion

a. Appareil utilisé

La Pharmacopée Européenne préconise la méthode au tube capillaire. Ainsi, pour déterminer le point de fusion de la benzocaïne synthétisée nous avons utilisé le BÜCHI melting point B545 (figure 14).



Figure14 : Fusiomètre de type BÜCHI melting point B545.

b. Technique proprement dite

- Augmenter la température du fusiomètre ;
- Remplir les tubes capillaires fins du fusiomètre avec l'échantillon de benzocaïne ;
- Faire tomber la benzocaïne au fond du tube en tapotant sur ce dernier ;
- Placer les tubes capillaires dans le fusiomètre une fois la température du fusiomètre atteint 84°C (une température inférieure au point de fusion présumé de 5 °C) ;
- Augmenter doucement la température (la vitesse de chauffage est de 1 °C/mn) ;
- Observer à travers la loupe la liquéfaction de la benzocaïne ;
- Lire la valeur du point de fusion après avoir entendu le deuxième bip sonore.

1.2.4.2. Caractérisation par des techniques spectroscopiques

a. Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge

a₁.Appareil utilisé

Pour l'identification de notre substance active synthétisée, nous avons utilisé le Perkin Elmer Spectrum Two FT-IR Spectrometer (figure 15).



Figure 15: Spectromètre FT-IR Perkin Elmer Spectrum Two.

a₂. Technique proprement dite :

- Déposer directement l'échantillon de benzocaïne sur le cristal (diamant) ;
- Réaliser l'analyse par le spectrophotomètre.

b. Spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible

b₁. Appareil utilisé

Afin d'obtenir le spectre des différents échantillons de benzocaïne synthétisée, nous avons utilisé un spectromètre UV-VIS de type Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 25 (figure 16).



Figure 16 : Spectromètre UV-VIS de type Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 25.

b₂. Technique proprement dite


- ✓ Préparer une solution de benzocaïne dans l'éthanol 96° à 10^{-4} M :
Dans une fiole de 100 ml peser 165.2 mg de benzocaïne, dissoudre dans un volume suffisant d'éthanol et compléter au trait de jauge avec le même solvant, faire une dilution au 1/100 dans le même solvant.
- ✓ Réaliser le blanc du spectrophotomètre pour éliminer l'absorbance du solvant utilisé (éthanol à 96°)
- ✓ Remplir la cuve avec la solution de benzocaïne à 10^{-4} M ;
- ✓ Faire la lecture entre 200 et 400 nanomètre.

1.2.4.3. Caractérisation par des réactions colorimétriques

a. Réactions d'orientation vers la fonction amine primaire : Réaction de Bouchardât

Réactifs utilisés

Tableau VIII : Réactifs utilisés dans la réaction de Bouchardât

Réactifs	Données physicochimiques	Précautions
Eau distillée	Formule brute : H ₂ O M _r : 18.015g/mol d : 1	
Iode bisublimé : 99,8%	Formule brute : I ₂ N° CAS : 7553-56-2 M _r : 253.81g/mol Lot : 940721	
Iodure de potassium	Formule brute : KI N° CAS : 7681-11-0 M _r : 166,00 g/mol PF : 686°C	

	PE : 1330°C Perte à la dessiccation (105°) : max 0.5 % Lot : 61900	
--	-----------------------------------------------------------------------------	--

Mode opératoire

• Préparation du réactif de Bouchardât

- Le réactif de Bouchardât est une solution iodo-iodurée à deux pour cent 2% ;
- Dissoudre 2g d'iode bisublimé et 4g d'iodure de potassium dans une quantité suffisante d'eau distillée puis compléter à 100ml avec le même solvant ;
- Conserver le réactif dans un flacon brun [28].


• Technique

A une quantité suffisante de benzocaïne, ajouter quelques gouttes du réactif de Bouchardât, agiter et noter l'observation [28].

b. Réactions propres aux amines primaires : Action de l'aldéhyde formique

Réactifs utilisés

Tableau IX : Réactifs utilisés dans la réaction de l'aldéhyde formique

Réactifs	Données physicochimiques	Précautions
Aldéhyde formique	Formule brute : CH_2O N° CAS : 50-00-0 M_r : 30,026g/mol pKa : 13.27 PF : -92°C PE : -19.5°C ρ : 0.8g/cm ³	









Mode opératoire

Dans un tube à essai, placer une quantité suffisante de benzocaïne et ajouter quelques gouttes d'aldéhyde formique, agiter et noter l'observation [28].

c. Réactions des amines aromatiques : Diazocopulation

 Réactifs utilisés

Tableau X : Réactifs utilisés dans la réaction des amines aromatiques

Réactifs	Données physicochimiques	Précautions
Acide chlorhydrique	Formule brute : HCl N° CAS : 7647-01-0 M _r : 36.46g/mol	
Nitrite de sodium	Formule brute : NaNO ₂ N° CAS : 7632-00-0 M _r : 68.99 g/mol PF : 280°C PE : 320°C q: 2.2g/cm ³	  
Béta naphтол	Formule brute : C ₁₀ H ₈ O N° CAS : 135-19-3 M _r : 144.169 g/mol PF : 120.85°C PE : 285.55°C q: 1.22g/cm ³	 
Ammoniaque	Formule brute : NH ₄ OH N° CAS : 1336-21-6 M _r : 33.05 g/mol PF : -58 °C PE : 38 °C pKa: 9.25 à 25°C	 
Eau distillée	Formule brute : H ₂ O M _r : 18.015g/mol d : 1	

 Mode opératoire

- Préparation des réactifs

- Nitrite de sodium à 2% : Dissoudre 2g de nitrite de sodium dans une petite quantité d'eau distillée puis compléter à 100ml avec le même solvant ;

Conserver le réactif dans un flacon coloré bien bouché à l'abri de la chaleur et de la lumière.

- Béta naphтол à 1% dans NH₄OH dilué au 1/2 : Dissoudre 1g de béta naphтол dans une petite quantité de NH₄OH dilué au 1/2 puis compléter à 100ml avec le même solvant [29].

- Technique

- Dans un tube à essai, placer une quantité suffisante de benzocaïne, ajouter 2ml d'acide chlorhydrique et 1ml de nitrite de sodium à 2%, agiter puis chauffer, laisser refroidir ;

- Au même tube placé dans un bain de glace (5°C), ajouter 1ml de béta naphтол à 1% dans NH₄OH dilué au 1/2, agiter puis noter l'observation.

- Dans un second tube à essai servant comme témoin, mettre 2ml d'acide chlorhydrique et 1ml de nitrite de sodium à 2%, agiter puis chauffer, laisser refroidir ;
- Au même tube placé dans un bain de glace (5°C), ajouter 1ml de bêta naphтол à 1% dans NH₄OH dilué au ½, agiter puis noter l'observation [29].

1.2.5. Essais

1.2.5.1. Aspect de la solution de benzocaïne synthétisée

a. Test de limpidité

Dans des tubes à essai identiques, de verre neutre, incolore et transparent, d'un diamètre intérieur de 15-25 mm et à fond plat, comparez le liquide à examiner, à savoir la solution de benzocaïne dans l'éthanol, avec l'eau distillée et l'éthanol à 96° [26].

b. Degré de coloration d'une solution de benzocaïne

🧪 Réactifs utilisés

Tableau XI : Réactifs utilisés dans la détermination du degré de coloration

Réactifs	Données physicochimiques	Précautions
Chlorure ferrique 97%	Formule brute : Cl ₃ Fe N° CAS: 7705-08-0 M _r : 162.20 g/mol PF : 304°C PE : 306°C Lot : SZBC0710V	
Chlorure de cobalt	Formule brute : Cl ₂ Co. 6H ₂ O N° CAS : 7791-13-1 M _r : 237.93 g/mol PF : 735°C PE : 1049°C Lot : B7791131-04-1	
Sulfate de cuivre	Formule brute : CuSO ₄ N° CAS : 7758-98-7 M _r :159.609g/mol PE : 650°C g :3.6g/cm ³	
Acide chlorhydrique	Formule brute : HCl N° CAS : 7647-01-0 M _r : 36.46g/mol	
Eau distillée	Formule brute : H ₂ O M _r : 18.015g/mol d : 1	

🚧 Préparation des solutions

- Solutions primaires

❖ Solution jaune

Dissoudre 46g de chlorure ferrique dans 900ml d'un mélange de 25ml d'acide chlorhydrique et de 975ml d'eau distillée. Puis compléter à 1000ml avec le même mélange [16].

❖ Solution rouge

Dissoudre 60g de chlorure de cobalt dans 900ml d'un mélange de 25ml d'acide chlorhydrique et de 975ml d'eau distillée. Puis compléter à 1000ml avec le même mélange [16].

❖ Solution bleue

Dissoudre 63g de sulfate de cuivre dans 900ml d'un mélange de 25ml d'acide chlorhydrique et de 975ml d'eau distillée. Puis compléter à 100ml avec le même mélange [16].

- Solutions étalons

A partir des trois solutions primaires, nous procédons à la préparation des solutions étalons qui sont au nombre de cinq [16], résumées dans le tableau XII.

Tableau XII : Les solutions étalons [16]

Volumes en millilitres				
Solution étalon	Solution jaune (ml)	Solution rouge (ml)	Solution bleue (ml)	Acide chlorhydrique à 10g/l de HCl (ml)
B (brun)	3.0	3.0	2.4	1.6
JB (jaune-brun)	2.4	1.0	0.4	6.2
J (jaune)	2.4	0.6	0.0	7.0
JV (jaune-vert)	9.6	0.2	0.2	0.0
R (rouge)	1.0	2.0	0.0	7.0

- Solutions témoins

Les solutions témoins sont préparées à partir des solutions étalons [16], comme l'illustre le tableau XIII.

Tableau XIII : Les solutions témoins [16]

Solutions témoins B		
Solution témoin	Solution étalon B (ml)	Solution chlorhydrique à 1% P/V en HCl (ml)
B1	75.0	25.0
B2	50.0	50.0
B3	37.5	62.0
B4	25.0	75.0
B5	12.5	87.5
B6	5.0	95.0
B7	2.5	97.5
B8	1.5	98.5
B9	1.0	99.0
Solution témoin JB		
Solution témoin	Solution étalon JB (ml)	Solution chlorhydrique à 1% P/V en HCl (ml)
JB1	100.0	0.0
JB2	75.0	25.0
JB3	50.0	50.0
JB4	25.0	75.0
JB5	12.5	87.5
JB6	5.0	95.0
JB7	2.5	97.5
Solution témoin J		
Solution témoin	Solution étalon JB (ml)	Solution chlorhydrique à 1% P/V en HCl (ml)
J1	100.0	0.0
J2	75.0	25.0
J3	50.0	50.0
J4	25.0	75.0
J5	12.5	87.5
J6	5.0	95.0
J7	2.5	97.5
Solution témoin JV		
Solution témoin	Solution étalon JV (ml)	Solution chlorhydrique à 1% P/V en HCl (ml)
JV1	25.0	75.0
JV2	15.0	85.0
JV3	8.5	91.5
JV4	5.0	95.0
JV5	3.0	97.0
JV6	1.5	98.5
JV7	0.75	99.25
Solution témoin R		
Solution témoin	Solution étalon JB (ml)	Solution chlorhydrique à 1% P/V en HCl (ml)
R1	100.0	0.0
R2	75.0	25.0
R3	50.0	50.0
R4	37.5	62.5
R5	25.0	75.0
R6	12.5	87.5
R7	5.0	95.0

- Solution à examiner

Dissoudre 1g de benzocaïne dans 10 ml d'éthanol. Agiter jusqu'à dissolution complète.




 **Technique proprement dite**

Dans des tubes à essai identiques, de verre neutre, incolore et transparent d'un diamètre intérieur de 15-25mm et à fond plat. Comparer le liquide à examiner aux différentes solutions témoins. Apprécier les nuances à la lumière du jour [26].

1.2.5.2. Acidité ou alcalinité

 **Réactifs utilisés**

Tableau XIV : Réactifs utilisés dans l'essai acidité ou alcalinité

Réactifs	Données physicochimiques	Précautions
Ethanol 96%	Formule brute : C_2H_6O N° CAS: 64-17-5 M_r : 46.07g/mol PF: $-114^\circ C$ PE: $79^\circ C$ Lot : SZBB1100V	
Phénolphtaléine	Formule brute : $C_{20}H_{14}O_4$ N° CAS : 77-09-08 M_r : 318.3g/mol PF: 258 à $263^\circ C$ Zone du virage : pH=8.2 (incolore) à pH=10.0(rose)	
Hydroxyde de sodium	Formule brute : NaOH N° CAS: 1310-73-2 M_r : 39.997g/mol PF: $318^\circ C$ PE: $1390^\circ C$ g: $2.1g/cm^3$ Lot : B1310-73-2-0913-011	
Eau distillée	Formule brute : H_2O M_r : 18.015g/mol d : 1	

🚦 Préparation des réactifs

a. Phénolphtaléine

Dissoudre 0.1g de phénolphtaléine dans 80ml d'éthanol et compléter à 100ml avec de l'eau.

b. Eau exempte de CO₂

Faire bouillir de l'eau distillée pendant quelques minutes puis laisser refroidir à l'abri de l'air.

c. Solution d'hydroxyde de sodium à 0.01M

Dissoudre 0.4g de NaOH dans 100ml d'eau distillée. Puis faire une dilution au 1/100 [26].

🚦 Technique proprement dite



- Dans un erlenmeyer dissoudre 0.5g de benzocaïne dans 10ml d'éthanol 96° neutralisé au préalable en présence de 0.05ml de solution de phénolphtaléine ;
- Ajouter 10ml d'eau exempte de dioxyde de carbone ;
- Titrer avec une solution de NaOH à 0.01M jusqu'à apparition d'une coloration rose persistante de l'indicateur.

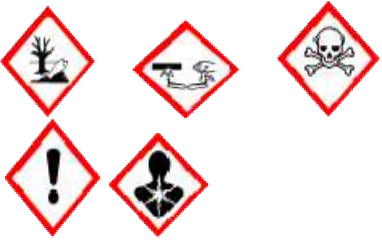
La solution reste incolore et le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.5ml de NaOH à 0.01M [26].

1.2.6. Détermination de la teneur en principe actif par protométrie en milieu non aqueux

1.2.6.1. Réactifs utilisés

Tableau XV : Réactifs utilisés dans la détermination de la teneur en principe actif

Réactifs	Données physicochimiques	Précautions
Acide perchlorique	Formule brute : HClO ₄ N° CAS : 7601-90-3 M _r : 100.459g/mol pKa : -8 PF : -112°C PE : 19°C d : 1.7	
Acide acétique glacial 99%	Formule brute : C ₂ H ₄ O ₂ N° CAS : 64-19-7 M _r : 60.05 g/mol d : 1.05 Lot : 83310	
Bicarbonate de potassium	Formule brute : KHCO ₃ N° CAS : 298-14-6 M _r : 100.11 g/mol	

	PF : 100 à 200°C g : 2.17g/cm ³	
Violet cristallisé	Formule brute : C ₂₅ H ₃₀ ClN ₃ N° CAS : 548-62-9 M _r : 400.98g/mol PF: 205°C Lot : #SLBF2007V Le virage pH0.0 (jaune) – pH 1.8 (bleu violet)	

1.2.6.2. Préparation des solutions

a. Solution du violet cristallisé

- Dans une fiole de 100 ml dissoudre 0.1 g du violet cristallisé dans un volume suffisant d'acide acétique puis compléter avec le même solvant jusqu'au trait de jauge.

b. Solution d'acide perchlorique 0.1 M

Par définition

- ✓ La densité signifie que : 1 litre de solution pèse d Kg (1000 d g)
- ✓ La pureté signifie que : 100g de solution contient P g d'acide perchlorique

$$\begin{array}{l}
 1 \text{ litre} \longrightarrow 1000 \text{ d (g)} \longrightarrow m \text{ HClO}_4 \\
 100 \text{ g} \qquad \qquad P \text{ (g)} \longrightarrow \\
 \qquad \qquad \qquad m = 10 \text{ d } P \text{ (g)}
 \end{array}$$

La masse dans un litre c'est la concentration pondérale Cp

$$\text{Donc : } C_p = 10 \text{ d } P$$

La concentration molaire : $C_m = C_p / M_r$

$$C_m = 10 \text{ d } P / M_r$$

$$C_m = 10 \times 1.7 \times 71 / 100 = 12.07 \text{ mol/l}$$

$$C_m = 12.07 \text{ mol/l}$$

$$C_{\text{mère}} \times V_{\text{prélevé}} = C_{\text{fille}} \times V_{\text{fille}}$$

$$V_{\text{prélevé}} = C_{\text{fille}} \times V_{\text{fille}} / C_{\text{mère}}$$

$$V_{\text{prélevé}} = 0.1 \times 250 / 12.07 = 2.07 \text{ ml}$$

$$V_{\text{prélevé}} = 2.07 \text{ ml}$$

- Dans une fiole de 250 ml mélanger un volume suffisant de l'acide acétique glacial avec 2.07 ml d'acide perchlorique compléter jusqu'au trait de jauge avec le même solvant.

c. Préparation de la solution étalon de bicarbonate de potassium 0.05 M

- Dissoudre la prise d'essai de bicarbonate de potassium dans 30 ml d'acide acétique glacial ;
- Refaire cette opération deux fois.

1.2.6.3. Mode opératoire

a. Essai de sensibilité du violet cristallisé

- A 50 ml d'acide acétique glacial ajouter deux gouttes du violet cristallisé. La solution est bleu pourpre ;
- Ajouter 0.1ml d'acide perchlorique 0.1M, la solution vire au bleu-vert [15].

b. Détermination du titre de l'acide perchlorique

- A la solution étalon de bicarbonate de potassium préalablement préparées, ajouter 0.05 ml du violet cristallisé une coloration bleu-violacée apparaît ;
- Titrer avec la solution d'acide perchlorique 0.1M jusqu'au virage au jaune, noter le volume de fin de titrage;
- Refaire cette opération deux fois [15].

Tableau XVI : Tableau représentant les prises d'essai du bicarbonate de potassium et les volumes de fin de titrage par l'acide perchlorique

Prise d'essai (mg)	Volume de fin de titrage (ml)
Pe ₁ = 150.12	V ₁ = 21.8
Pe ₂ = 153.64	V ₂ = 22.6
Pe ₃ = 148.95	V ₃ = 21.5

c. Dosage de la benzocaïne par l'acide perchlorique

- Faire dissoudre la prise d'essai de la benzocaïne dans 30ml d'acide acétique glacial ;
- Ajouter 0.05ml du violet cristallisé une coloration bleu-violacée apparaît;
- Titrer avec la solution d'acide perchlorique 0.1M jusqu'au virage au jaune, noter le volume de fin de titrage;
- Refaire cette opération deux fois [15].

Tableau XVII : Tableau représentant les prises d'essai de la benzocaïne et les volumes de fin de titrage par l'acide perchlorique

Prise d'essai (mg)	Volume de fin de titrage (ml)
Pe ₁ = 150.40	V ₁ = 13.6
Pe ₂ = 153.56	V ₂ = 13.5
Pe ₃ = 151.50	V ₃ = 13.7

2. Résultats et discussion

Dans notre étude, nous ne pouvons pas séparer la discussion des résultats, car pour passer à l'étape de la détermination de la teneur en principe actif et le reste des essais nous devons confirmer que nous avons réellement obtenu la benzocaïne.

2.1. Calcul du rendement de la réaction

2.1.1. Détermination du réactif limitant

- Calcul de la quantité initiale du PABA

Soit n_1 le nombre de mole du PABA

$$n_1 = m_{\text{PABA}} / M_{\text{rPABA}}$$

$$n_1 = 2.7 / 137.13 = 0.0197 \text{ mol}$$

$$n_1 = 0.0197 \text{ mol}$$

- Calcul de la quantité initiale de l'éthanol

Soit n_2 le nombre de mole de l'éthanol

$$n_2 = m_{\text{éthanol}} / M_{\text{réthanol}}$$

$$n_2 = V_{\text{éthanol}} \times \rho_{\text{éthanol}} / M_{\text{réthanol}}$$

$$n_2 = 40 \times 0.789 / 46.07 = 0.685 \text{ mol}$$

$$n_2 = 0.685 \text{ mol}$$

Le réactif limitant de la réaction d'estérification est le PABA car $n_1 < n_2$

$$X_{\text{max}} = n_1 = 0.0197 \text{ ml}$$

Tableau XVIII : Nombre de moles mises en jeu.

	PABA	+	Ethanol	\rightleftharpoons	Benzocaïne	+	Eau
Etat initial (valeur en mole)	0.0197		0.685		0		0
Etat intermédiaire (en fonction de X)	0.0197-X		0.685 -X		X		X
Etat final (en fonction de X_{max})	0.0197- X_{max}		0.685- X_{max}		X_{max}		X_{max}
Etat final (valeur en mole)	0		0.6653		0.0197		0.0197

2.1.2. Calcul de la masse théorique de la benzocaïne

$$n_{\text{benzocaïne}} = X_{\text{max}} = m_{\text{benzocaïne}} / M_{\text{r benzocaïne}}$$

$$m_{\text{benzocaïne}} = X_{\text{max}} \times M_{\text{r benzocaïne}}$$

$$m_{\text{benzocaïne}} = 0.0197 \times 165.2$$

$$m_{\text{benzocaïne}} = 3.25\text{g}$$

2.1.3. Calcul du rendement

$$R = \frac{\text{Masse expérimentale}}{\text{Masse théorique}} \times 100 \text{ (\%)}$$

➤ Calcul du rendement de la synthèse en utilisant le bain-marie

Après le séchage nous avons effectué la pesée :

$$m_{\text{benzocaïne exp}} = \text{masse totale} - \text{poids du papier filtre}$$

$$m_{\text{benzocaïne exp}} = 2.69 - 1.10 = 1.59 \text{ g}$$

$$m_{\text{benzocaïne exp}} = 1.59 \text{ g}$$

$$R_1 = (1.59/3.25) \times 100 = 48.92\%$$

$$R_1 = 48.92\%$$

➤ Calcul du rendement de la synthèse en utilisant le bain d'huile

Après le séchage nous avons effectué la pesée :

$$m_{\text{benzocaïne exp}} = \text{masse totale} - \text{poids du papier filtre}$$

$$m_{\text{benzocaïne exp}} = 2.13 - 0.55$$

$$m_{\text{benzocaïne exp}} = 1.58 \text{ g}$$

$$R_2 = (1.58/3.25) \times 100 = 48.62\%$$

$$R_2 = 48.62\%$$

- **Calcul du rendement de la synthèse en chauffant directement sur la plaque chauffante**

Après le séchage nous avons effectué la pesée :

$$m_{\text{benzocaïne exp}} = \text{masse totale} - \text{poids du papier filtre}$$

$$m_{\text{benzocaïne exp}} = 3.25 - 1.12$$

$$m_{\text{benzocaïne exp}} = 2.13 \text{ g}$$

$$R_3 = (2.13/3.25) \times 100 = 65.54\%$$

$$R_3 = 65.54\%$$

Le meilleur rendement a été obtenu par chauffage direct sur plaque chauffante.

2.2. Evaluation de la qualité de la benzocaïne synthétisée

2.2.1. Caractères organoleptiques

L'analyse visuelle de la benzocaïne synthétisée portant sur l'aspect et la couleur a révélé des cristaux blancs (chauffage direct sur plaque chauffante) et une poudre cristalline blanche (chauffage au bain d'huile). Ce résultat est conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.



Figure 17: Benzocaïne sous forme de cristaux blancs.



Figure 18: Benzocaïne sous forme de poudre cristalline blanche.



Figure 19: Benzocaïne sous forme de cristaux blancs après recristallisation.

2.2.2. Analyse des cristaux obtenus par microscopie électronique à balayage (MEB)

L'observation des échantillons de la benzocaïne au microscope électronique à balayage à différentes échelles (20 μm , 50 μm , 100 μm et 200 μm) a permis d'apprécier l'aspect des cristaux (figure 20 et 21).



Figure 20 : Observation au microscope électronique de la benzocaïne synthétisée (les cristaux blancs obtenus par chauffage direct sur plaque chauffante à 100°C).

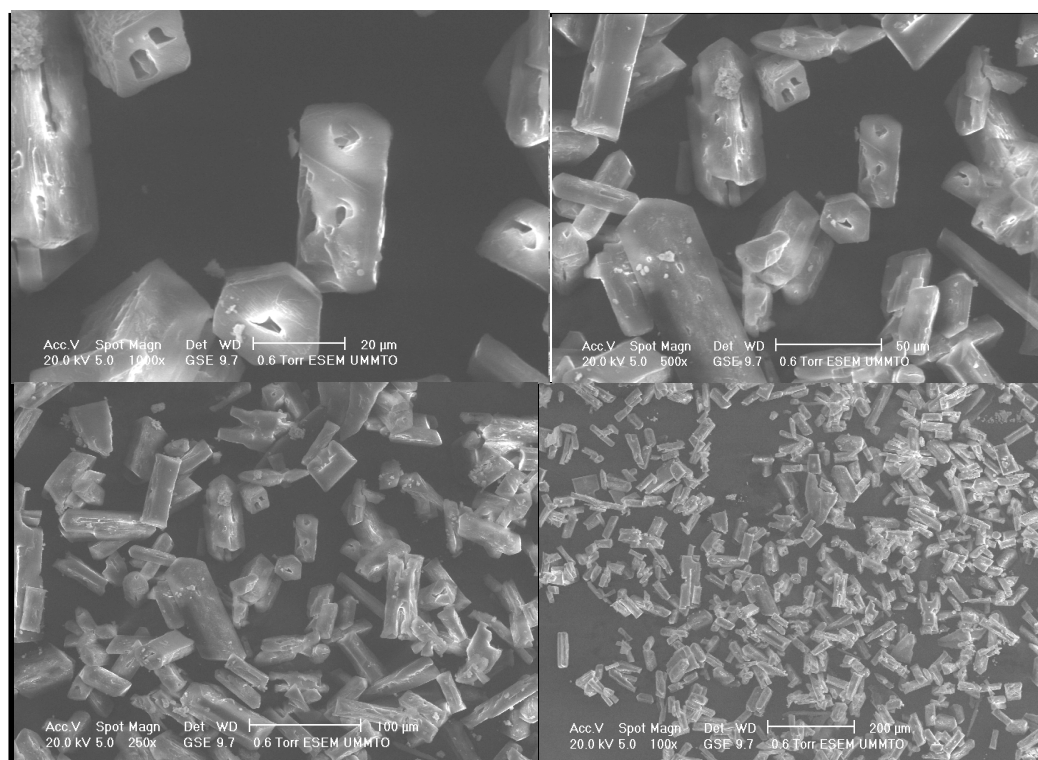


Figure 21 : Observation au microscope électronique de la benzocaïne synthétisée (la poudre cristalline blanche obtenue par chauffage au bain d'huile à 100°C).

L'analyse des échantillons de la benzocaïne au MEB confirme l'aspect cristallin de la molécule avec une surface lisse.

2.2.3. Analyse de la solubilité de la benzocaïne synthétisée

- La benzocaïne est très peu soluble dans l'eau distillée (1g dans 2500ml) ;
- Facilement soluble dans l'alcool éthylique 96°, l'éther et le chloroforme (1g dans 8ml, 4ml, 2ml respectivement), comme l'illustre la figure 22.



Figure 22 : La solubilité de la benzocaïne dans l'eau, l'alcool éthylique, l'éther et le chloroforme.

2.3. Identification de la substance active synthétisée

2.3.1. Détermination du point de fusion

Le point de fusion de la benzocaïne doit être compris dans l'intervalle suivant : [89°C-92°C] selon la Pharmacopée Européenne.

Le point de fusion de chaque échantillon de benzocaïne est déterminé trois fois, une moyenne de ces trois valeurs est calculée.

- La benzocaïne sous forme de cristaux :

$$PF_1 = 90.0 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$PF_2 = 91.0 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$PF_3 = 90.9 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$PF_{\text{moy}} = (90.0 + 91.0 + 90.9) / 3 = 90.6 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$PF_{\text{moy}} = 90.6 \text{ } ^\circ\text{C}$$

Le point de fusion de la benzocaïne sous forme de cristaux est de : 90.6 °C. Cette valeur est comprise dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne.

➤ La benzocaïne sous forme de poudre cristalline :

$$PF_1 = 89.6 \text{ °C}$$

$$PF_2 = 90.0 \text{ °C}$$

$$PF_3 = 90.3 \text{ °C}$$

$$PF_{\text{moy}} = (89.6 + 90.0 + 90.3) / 3 = 89.9 \text{ °C}$$

$$PF_{\text{moy}} = 89.9 \text{ °C}$$

Le point de fusion de la benzocaïne sous forme de poudre cristalline est de : 89.9 °C. Cette valeur est comprise dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne.

2.3.2. Caractérisation par des techniques spectroscopiques

2.3.2.1. Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge

Après analyse par spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge des trois échantillons de la benzocaïne synthétisée, nous avons obtenu les spectres ci-dessous :

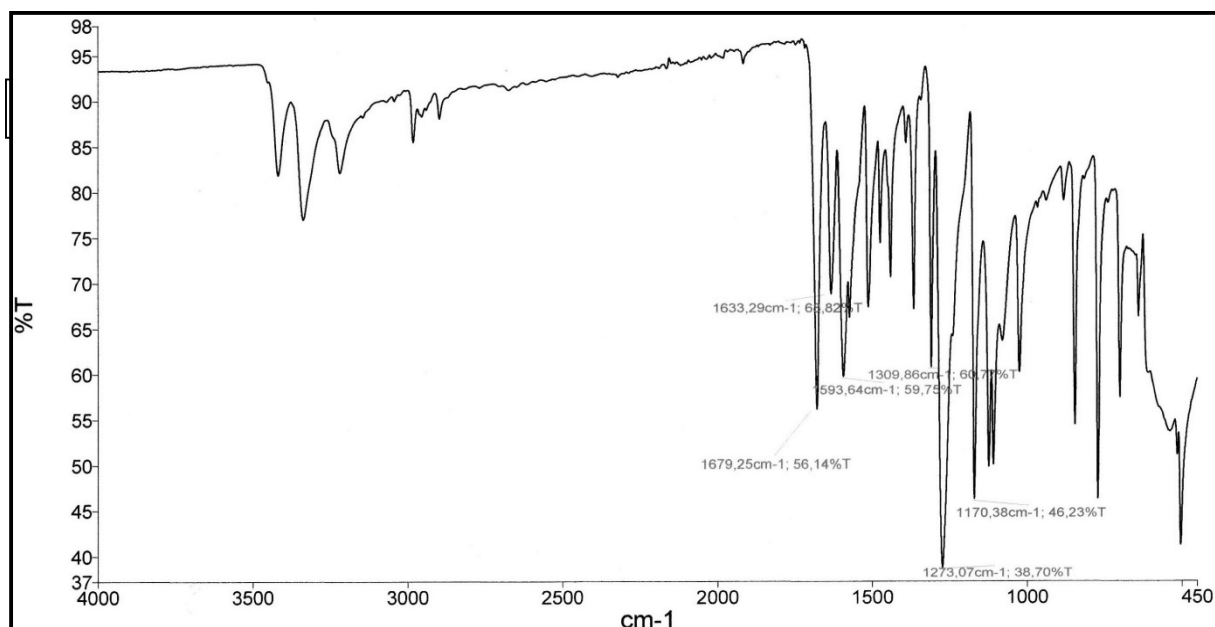


Figure 23: Spectre d'absorption dans l'infrarouge de la benzocaïne sous forme de poudre cristalline blanche (chauffage au bain d'huile à 100°C).

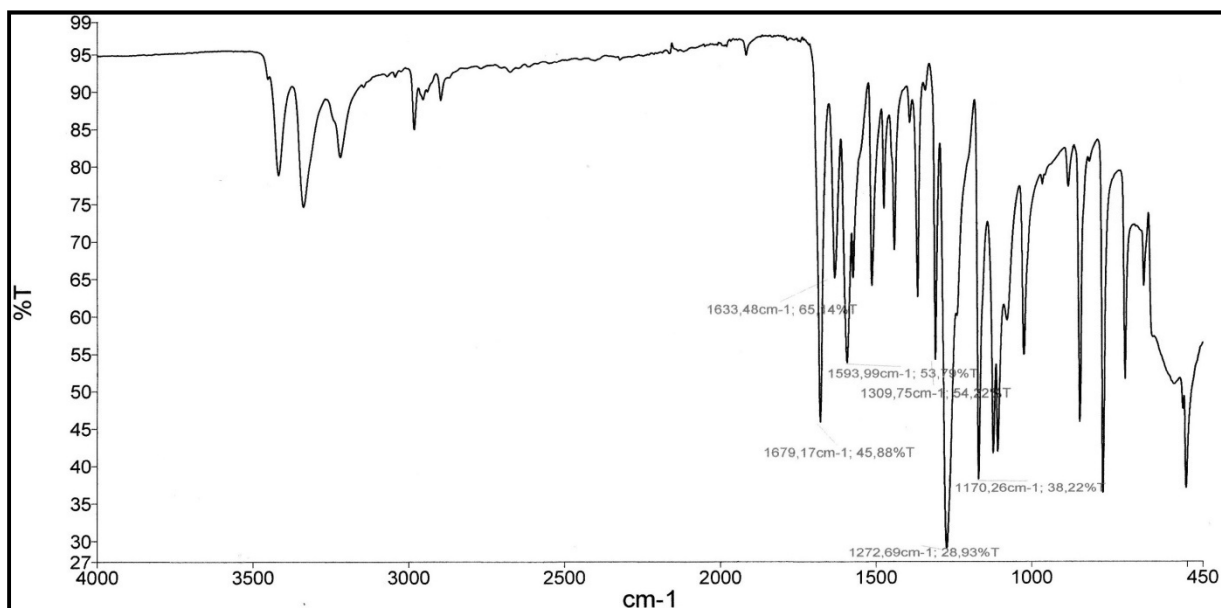


Figure 24: Spectre d'absorption dans l'infrarouge de la benzocaïne recristallisée (chauffage au bain-marie à 100°C).

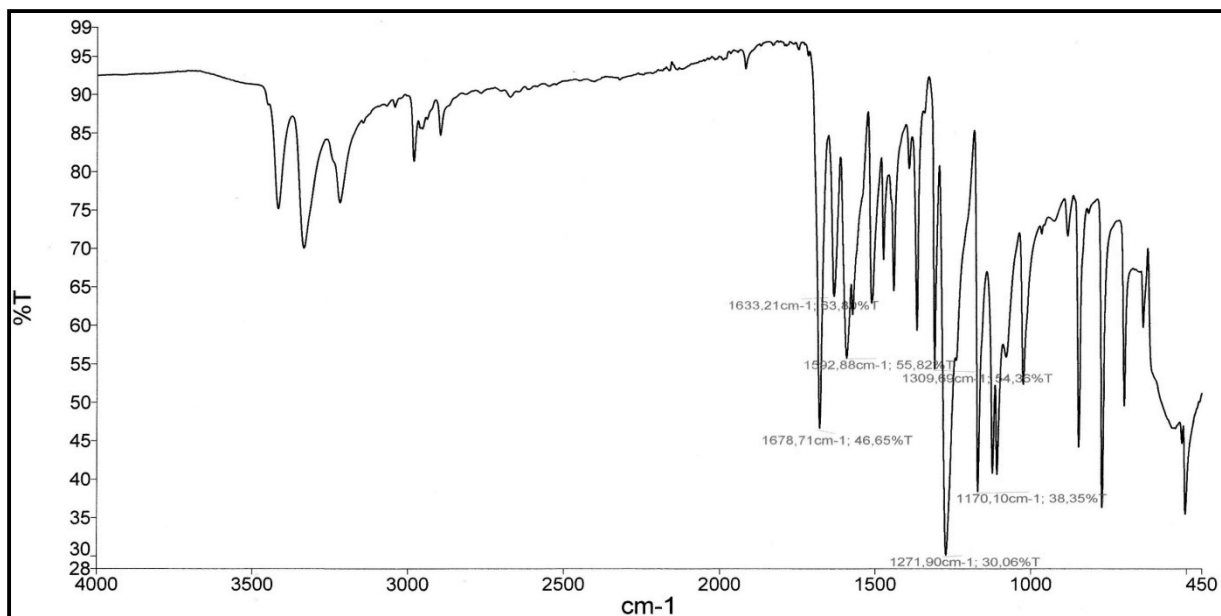


Figure 25 : Spectre d'absorption dans l'infrarouge de la benzocaïne sous forme de cristaux blancs (chauffage sur plaque chauffante à 100°C).

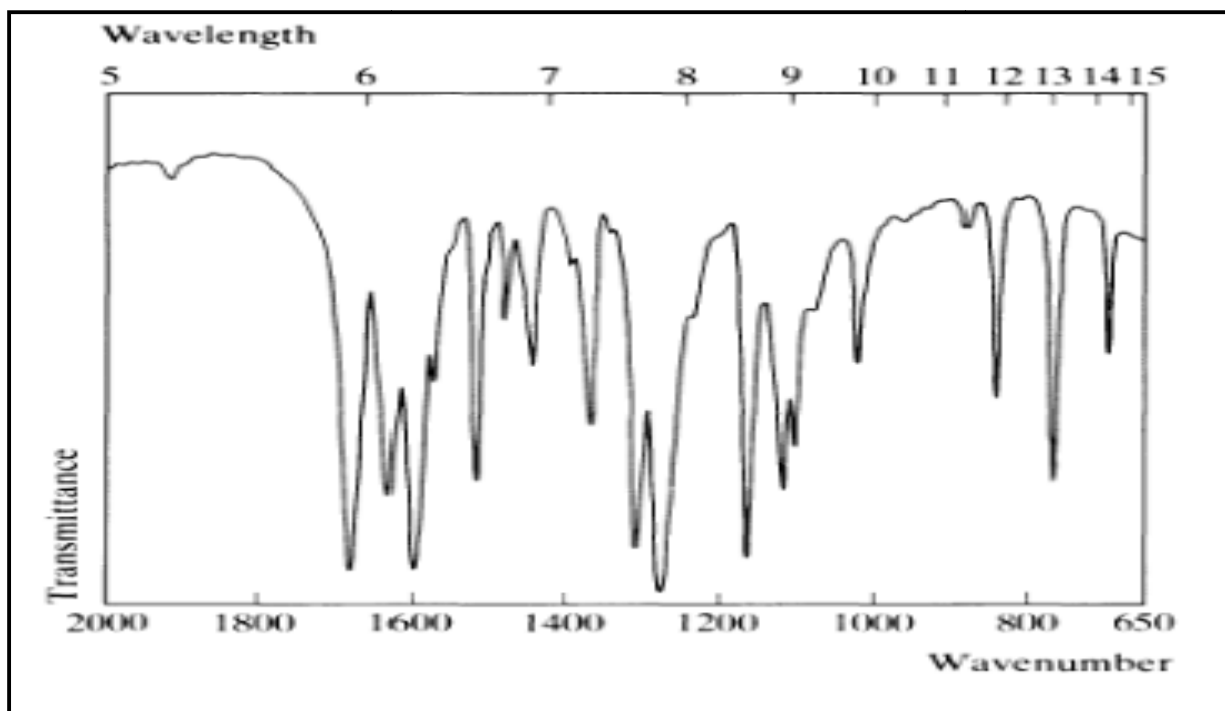


Figure 26 : Spectre infrarouge de référence de la benzocaïne selon le CLARKE.

Les principaux pics d'absorption dans l'infrarouge de la benzocaïne sont : 1280, 1598, 1170, 1315 et 1634 cm^{-1} .

Après comparaison des différents spectres obtenus de la benzocaïne synthétisée avec celui de référence, nous avons remarqué qu'ils sont comparables.

Les pics caractéristiques des différentes fonctions sont retrouvés et sont représentés dans le tableau XIX. La figure 27 montre les trois parties de la benzocaïne donnant les pics caractéristiques.

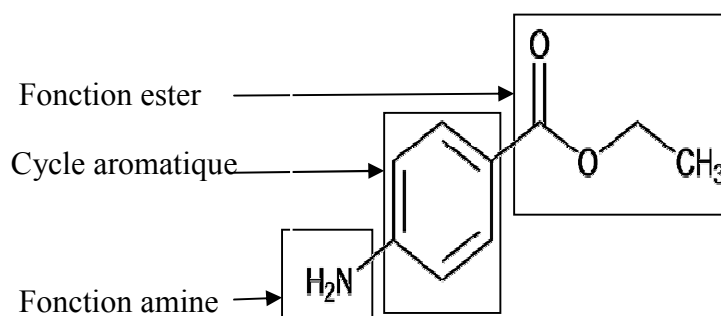


Figure 27 : Structure chimique de la benzocaïne.

Tableau XIX : Pics d'absorption des différentes fonctions dans l'infrarouge

Types de liaison	Valeurs théoriques de référence cm^{-1}	Benzocaïne synthétisée (chauffage direct sur plaque chauffante) cm^{-1}	Benzocaïne synthétisée (chauffage au bain-marie) cm^{-1}	Benzocaïne synthétisée (chauffage au bain d'huile) cm^{-1}
Elongation (N-H)	1650-1550	1633.21	1633.48	1633.29
Elongation (C=C) aromatique	1600-1500	1592.89	1593.99	1593.64
Elongation (C-N)	1350-1250	1309.69	1309.75	1309.86
Elongation (C-O)	1320-1250	1271.90	1272.69	1273.07
Elongation (C=O) aromatique	1250-1100	1170.10	1170.26	1170.38

2.3.2.2. Spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible

La benzocaïne dissoute dans l'alcool éthylique 96° absorbe dans l'UV et présente deux maximums d'absorption caractéristiques de la molécule (293nm et 220nm), et c'est conforme aux données de la littérature.

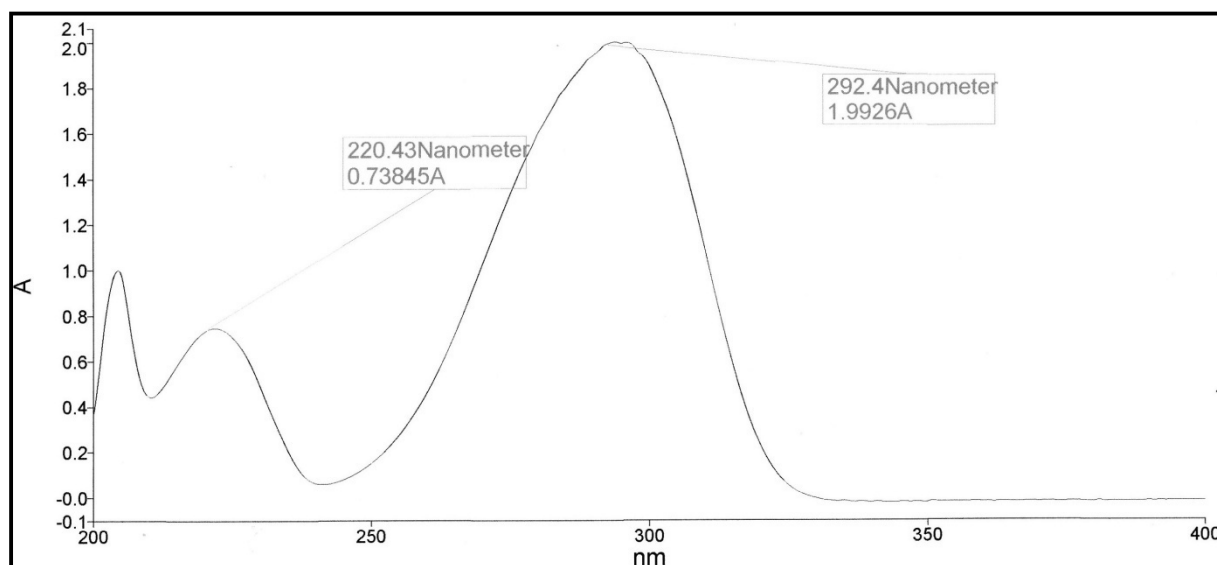


Figure 28: Spectre d'absorption dans l'UV-VIS de la benzocaïne sous forme de cristaux (chauffage direct sur plaque chauffante à 100°C).

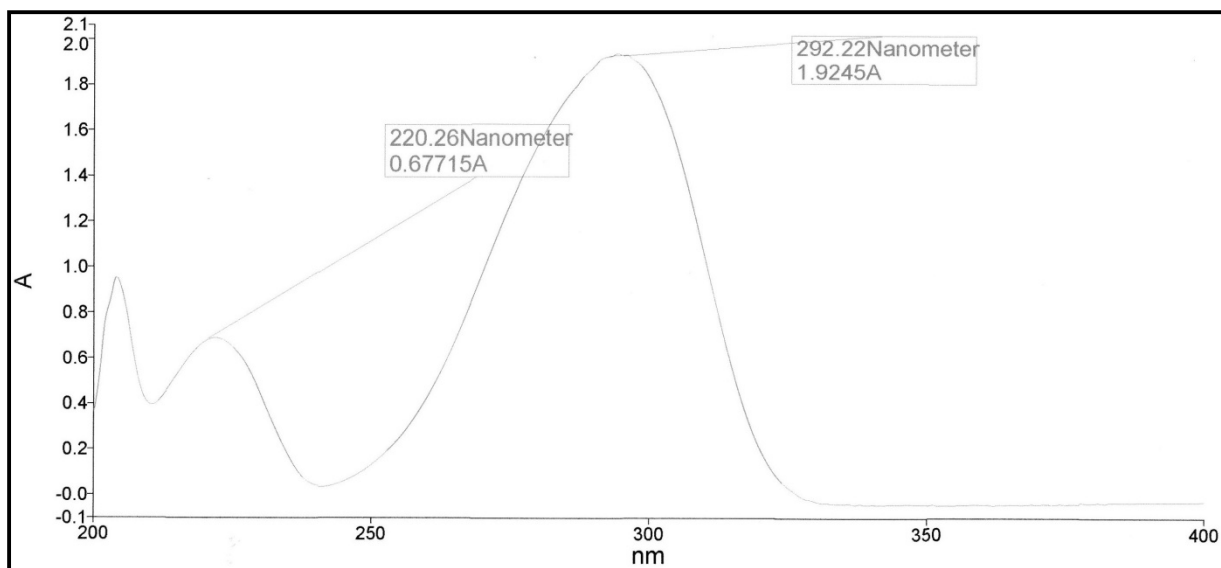


Figure 29: Spectre d'absorption dans l'UV-VIS de la benzocaïne sous forme de poudre cristalline (chauffage au bain d'huile à 100°C).

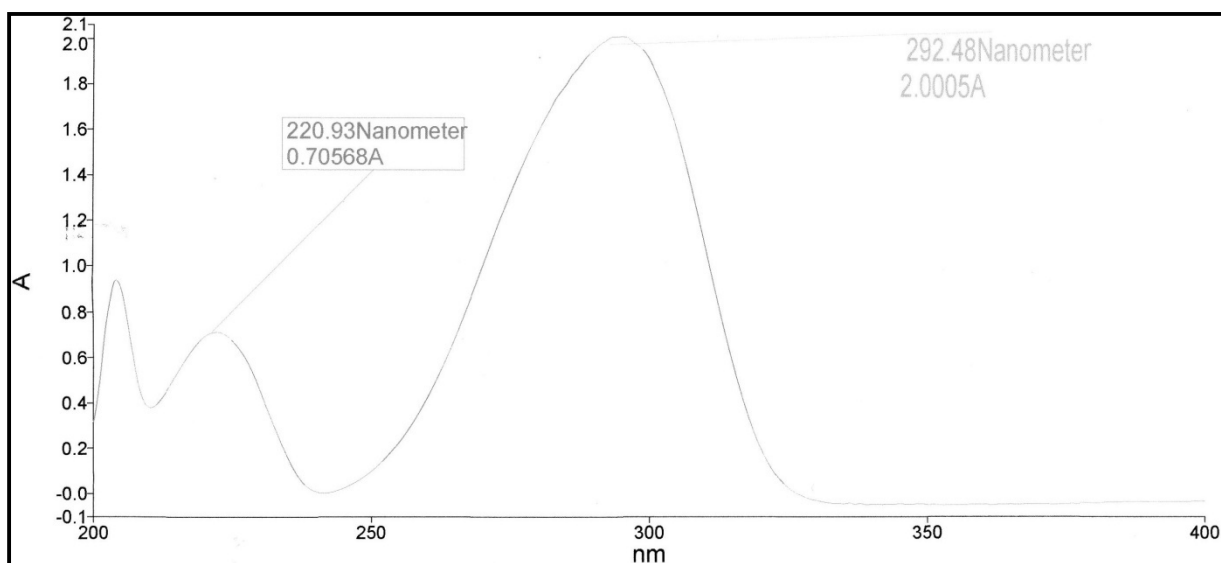


Figure 30: Spectre d'absorption dans l'UV-VIS de la benzocaïne recristallisée (chauffage au bain-marie à 100°C).

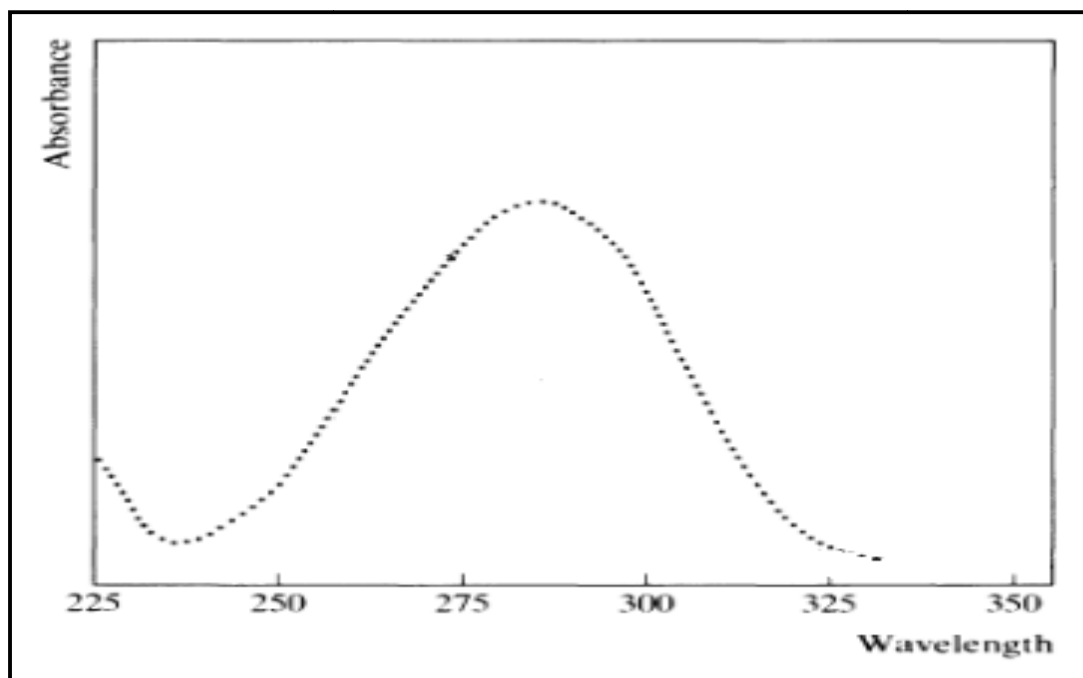


Figure 31: Spectre d'absorption dans l'UV-VIS de référence de la benzocaïne selon le CLARKE.

2.3.3. Caractérisation par des réactions colorimétriques

2.3.3.1. Réactions d'orientation vers la fonction amine primaire aromatique: Réaction de Bouchardât

C'est une réaction d'orientation vers la fonction amine primaire aromatique, l'action du réactif de Bouchardât sur la fonction amine de la benzocaïne conduit à la formation d'un précipité de périodes brun- chocolat.



Figure 32: Réaction de la benzocaïne avec le réactif de Bouchardât.

2.3.3.2. Réactions propres aux amines primaires: Action de l'aldéhyde formique

C'est une réaction propre aux amines primaires, conduisant à la formation d'un dérivé méthylénique (figure 33) sous forme d'un précipité blanc (figure 34).

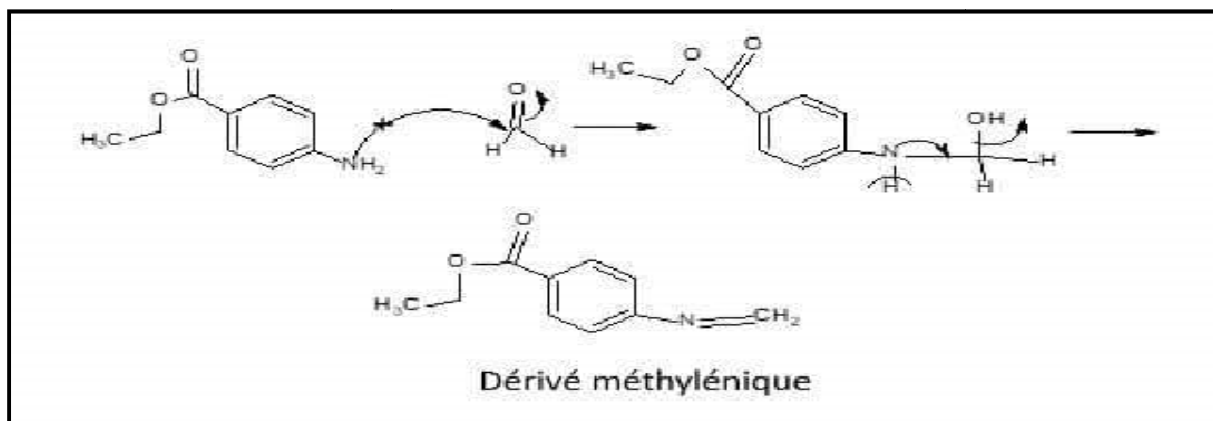


Figure 33 : Réaction de la benzocaïne avec l'aldéhyde formique.

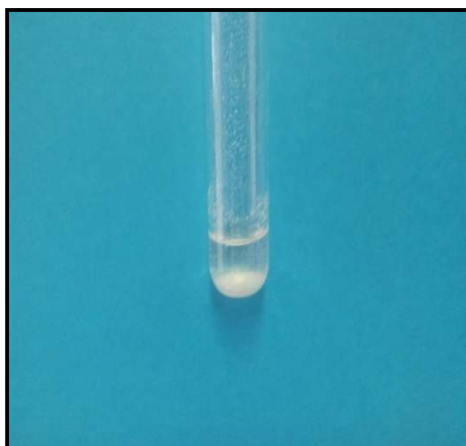


Figure 34 : Apparition d'un précipité blanc.

2.3.3.3. Réactions des amines aromatiques : La diazocopulation

C'est une réaction d'orientation vers la classe des amines primaires aromatiques conduisant à la formation d'un précipité rouge orangé (composé azoïque) (figure 37), cette réaction se déroule en deux étapes :

- La diazotation :

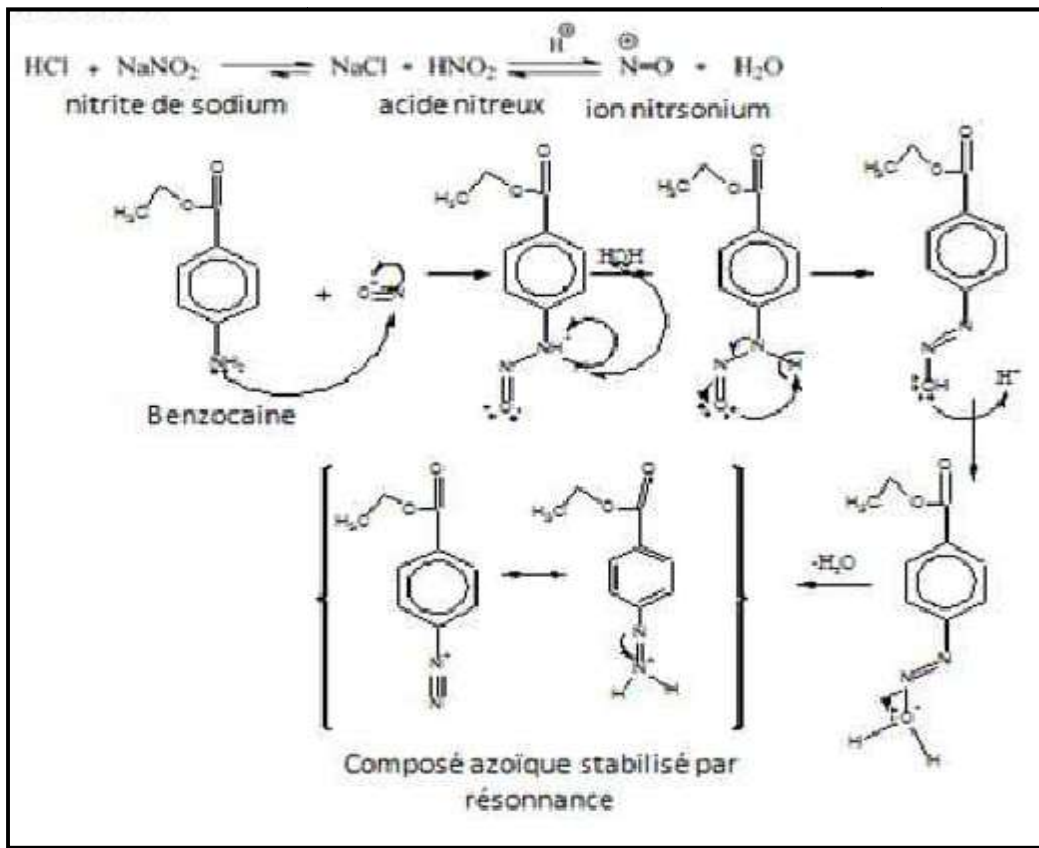


Figure 35: Réaction de diazotation de la benzocaïne.

- La copulation : en milieu alcalin avec le bêta naphthol

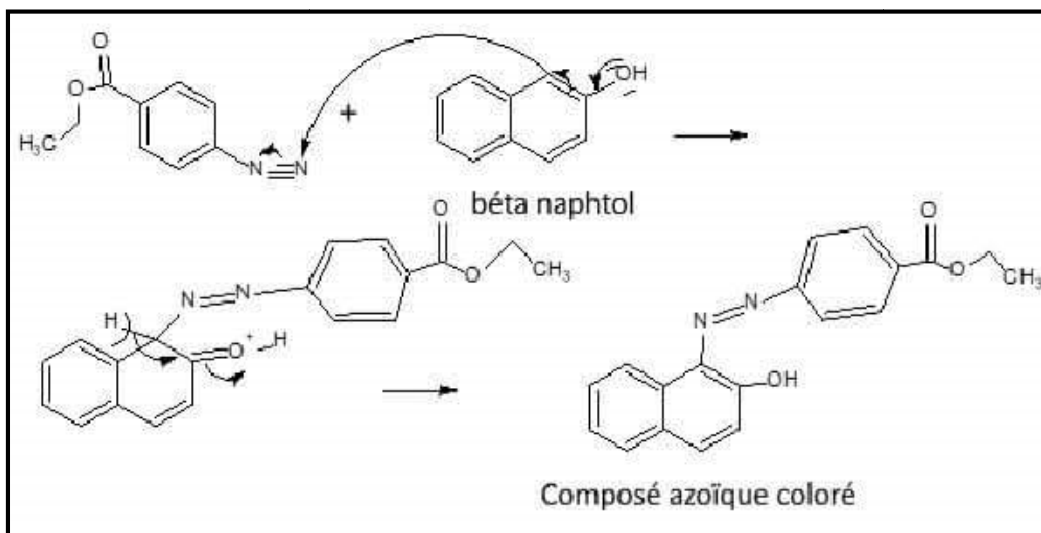


Figure 36: Réaction de la copulation avec le bêta naphthol.

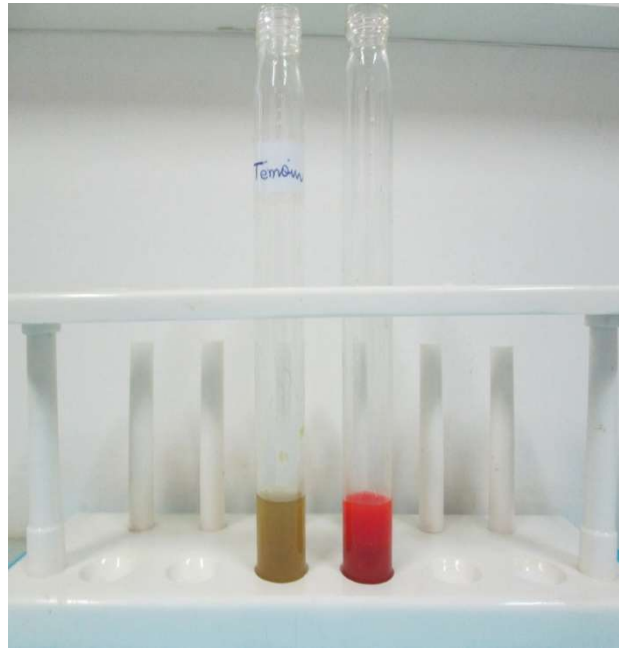


Figure 37: Apparition d'un précipité rouge orangé.

2.4. Essais

2.4.1. Aspect de la solution de benzocaïne synthétisée

2.4.1.1. Test de limpidité

En comparant notre solution de benzocaïne avec l'eau et l'éthanol 96°, on déduit qu'elle est limpide comme l'illustre la figure 38 :

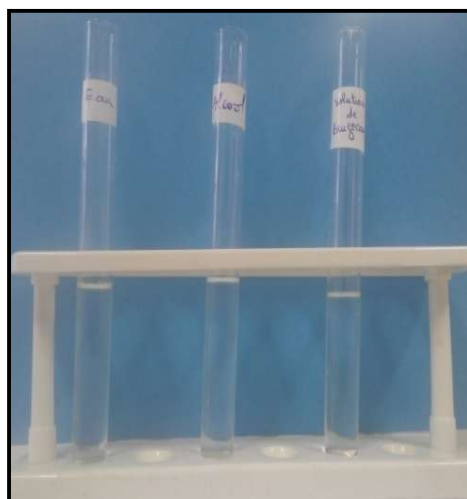


Figure 38 : Résultat du test de limpidité.

2.4.1.2. Degré de coloration

- ✓ Comparaison de la solution de benzocaïne à la gamme étalon brune



Figure 39 : Solution de benzocaïne préparée et la gamme étalon brune.

Après comparaison de la solution de benzocaïne préparée avec la gamme étalon brune, nous avons remarqué qu'elle ne présente pas une coloration brune.

- ✓ Comparaison de la solution de benzocaïne à la gamme étalon jaune-brune



Figure 40 : Solution de benzocaïne préparée et la gamme étalon jaune-brune.

Après comparaison de la solution de benzocaïne préparée avec la gamme étalon jaune-brune, nous avons remarqué qu'elle ne présente pas une coloration jaune-brune.

✓ Comparaison de la solution de benzocaïne à la gamme étalon jaune

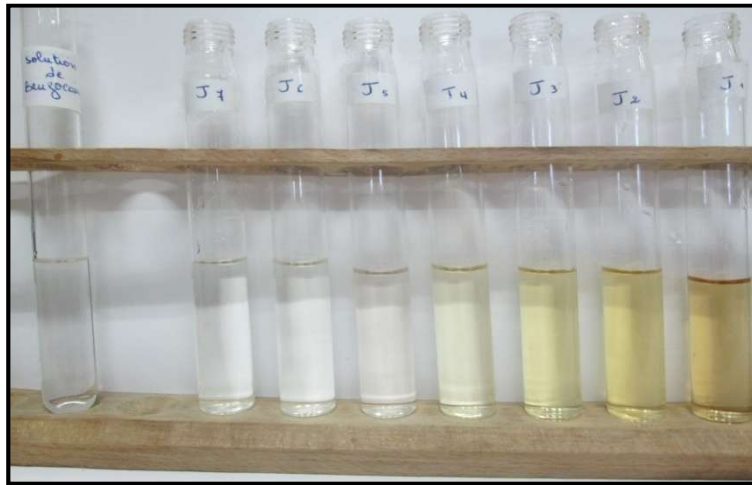


Figure 41 : Solution de benzocaïne préparée et la gamme étalon jaune.

Après comparaison de la solution de benzocaïne préparée avec la gamme étalon jaune, nous avons remarqué qu'elle ne présente pas une coloration jaune.

✓ Comparaison de la solution de benzocaïne à la gamme étalon jaune-verte



Figure 42 : Solution de benzocaïne préparée et la gamme étalon jaune-verte.

Après comparaison de la solution de benzocaïne préparée avec la gamme étalon jaune-verte, nous avons remarqué qu'elle ne présente pas une coloration jaune-verte.

- ✓ Comparaison de la solution de benzocaïne à la gamme étalon rouge



Figure 43 : Solution de benzocaïne préparée et la gamme étalon rouge.

Après comparaison de la solution de benzocaïne préparée avec la gamme étalon rouge, nous avons remarqué qu'elle ne présente pas une coloration rouge.

⇒ D'après les résultats de la comparaison de la solution de benzocaïne préparée avec les différentes gammes étalons, à savoir la brune, la jaune-brune, la jaune, la jaune-verte et la rouge. Nous concluons que la solution de benzocaïne est incolore.

2.4.2. Acidité ou alcalinité

Le volume d'hydroxyde de sodium 0.01M nécessaire pour l'appréciation du virage de l'indicateur coloré est de 0.4 ml n'excédant pas 0.5ml qui est exigé par la Pharmacopée Européenne.

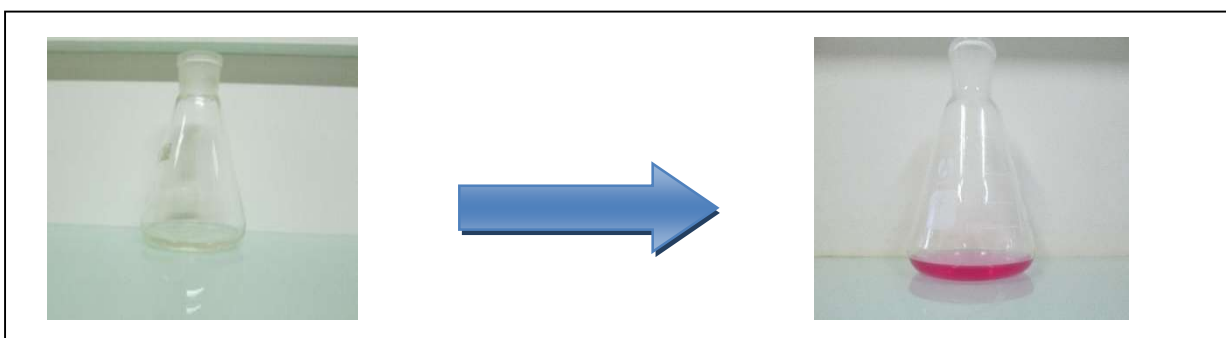


Figure 44 : Résultat de l'essai d'acidité ou alcalinité

2.5. Détermination de la teneur en principe actif par protométrie en milieu non aqueux

2.5.1. Détermination du titre de l'acide perchlorique

1 mole de bicarbonate de potassium \longrightarrow 1 mole d'acide perchlorique

Pe / M_{rKHCO_3} de bicarbonate de potassium \longrightarrow 1 mole d'acide perchlorique

Pe de bicarbonate de potassium $\longrightarrow M_{rKHCO_3} \times C_{HClO_4} \times V_{HClO_4}$

$$Pe = M_{rKHCO_3} \times C_{HClO_4} \times V_{HClO_4}$$

$$\text{Donc: } C_{HClO_4} = Pe / (M_{rKHCO_3} \times V_{HClO_4})$$

$$C_{HClO_4} = Pe / (100 \times V_{HClO_4})$$

Application numérique :

$$C_1 = Pe_1 / (100 \times V_1) = 150.12 / (100 \times 21.8) = 0.0688 \text{ M}$$

$$C_2 = Pe_2 / (100 \times V_2) = 153.64 / (100 \times 22.6) = 0.0679 \text{ M}$$

$$C_3 = Pe_3 / (100 \times V_3) = 148.95 / (100 \times 21.5) = 0.0692 \text{ M}$$

Tableau XX : Tableau représentant les prises d'essai du bicarbonate de potassium et les volumes de fin de titrage par l'acide perchlorique et les concentrations.

Prise d'essai (mg)	Volume de fin de titrage (ml)	Concentration C (M)
Pe ₁ = 150.12	V ₁ = 21.8	0.0688
Pe ₂ = 153.64	V ₂ = 22.6	0.0679
Pe ₃ = 148.95	V ₃ = 21.5	0.0692

$$\text{La moyenne (X)} = (C_1 + C_2 + C_3) / 3 = (0.0688 + 0.0679 + 0.0692) / 3 = 0.0686 \text{ M}$$

$$X = 0.0686 \text{ M}$$

$$\text{L'écart type} = \sqrt{\frac{\sum(X-C)^2}{(n-1)}}$$

X : la moyenne des concentrations

n : nombre des échantillons

$$\text{L'écart type} = \sqrt{\frac{(X-C_1)^2 + (X-C_2)^2 + (X-C_3)^2}{(n-1)}}$$

$$\text{L'écart type} = \sqrt{\frac{(0.0686-0.0688)^2 + (0.0686-0.0679)^2 + (0.0686-0.0692)^2}{(3-1)}}$$

L'écart type = 0.000676

L'écart type permet de traduire le degré de précision (reproductibilité) des différentes mesures qui ont été faites par la même méthode de dosage en définissant un intervalle de confiance : $[X - \text{écart type} ; X + \text{écart type}]$, dans lequel au moins deux des trois concentrations doivent être incluses.

Notre intervalle de certitude est : $[0.0679 ; 0.0693]$ dans lequel les concentrations obtenues dans les trois essais sont incluses.

2.5.2. Dosage de la benzocaïne par l'acide perchlorique

1 mole de benzocaïne \longrightarrow 1 mole d'acide perchlorique

$m_{\text{calculée}} / M_{\text{rbenzocaïne}}$ de benzocaïne \longrightarrow 1 mole d'acide perchlorique

$m_{\text{calculée}}$ de benzocaïne \longrightarrow $M_{\text{rbenzocaïne}} \times C_{\text{HClO}_4} \times V_{\text{HClO}_4}$

$$m_{\text{calculée}} = M_{\text{rbenzocaïne}} \times C_{\text{HClO}_4} \times V_{\text{HClO}_4}$$

$$m_{\text{calculée}} = 165.2 \times 0.0686 \times V_{\text{HClO}_4}$$

$$m_{\text{calculée}} = 11.33 \times V_{\text{HClO}_4}$$

Application numérique :

$$m_{\text{calculée1}} = 11.33 \times V_1 = 11.33 \times 13.6 = 154.09 \text{ mg}$$

$$m_{\text{calculée2}} = 11.33 \times V_2 = 11.33 \times 13.5 = 152.96 \text{ mg}$$

$$m_{\text{calculée3}} = 11.33 \times V_3 = 11.33 \times 13.7 = 155.22 \text{ mg}$$

Tableau XXI : Tableau représentant les volumes de fin de titrage par l'acide perchlorique et les masses calculées de la benzocaïne.

Volume de fin de titrage (ml)	Masse calculée (mg)
$V_1 = 13.6$	$m_{\text{calculée1}} = 154.09$
$V_2 = 13.5$	$m_{\text{calculée2}} = 152.96$
$V_3 = 13.7$	$m_{\text{calculée3}} = 155.22$

❖ Calcul de la teneur

La teneur (T) = $(m_{\text{calculée}} / P_e) \times 100$ (%)

$$T_1 = (154.09 / 150.40) \times 100 = 102.4 \%$$

$$T_2 = (152.96 / 150.40) \times 100 = 101.7 \%$$

$$T_3 = (155.22 / 150.40) \times 100 = 103.2 \%$$

Tableau XXII: Tableau représentant les volumes de fin de titrage par l'acide perchlorique, les masses calculées de la benzocaïne et les teneurs.

Volume de fin de titrage (ml)	Masse calculée (mg)	Teneur (%)
V ₁ = 13.6	m _{calculée 1} = 154.09	T ₁ = 102.4
V ₂ = 13.5	m _{calculée 1} = 154.09	T ₂ = 101.7
V ₃ = 13.7	m _{calculée 3} = 155.22	T ₃ = 103.2

La moyenne (X) = (T₁+T₂+T₃) / 3 = (102.4 + 101.7 + 103.2) / 3 = 102.4 %

$$X = 102.4 \%$$

$$\text{L'écart type} = \sqrt{\frac{\sum(X-C)^2}{(n-1)}}$$

X : la moyenne des concentrations

n : nombre des échantillons

$$\text{L'écart type} = \sqrt{\frac{(X-T_1)^2 + (X-T_2)^2 + (X-T_3)^2}{(n-1)}}$$

$$\text{L'écart type} = \sqrt{\frac{(102.4-102.4)^2 + (102.4-101.7)^2 + (102.4-103.2)^2}{(3-1)}}$$

$$\text{L'écart type} = 0.75$$

L'écart type permet de traduire le degré de précision (reproductibilité) des différentes mesures qui ont été faites par la même méthode en définissant un intervalle de confiance: [X - écart type ; X+ écart type], dans lequel au moins deux des trois teneurs doivent être incluses. Notre intervalle de certitude est : [101.65 ; 103.15] dans lequel deux des teneurs obtenues dans les trois essais sont incluses.

Selon la Pharmacopée Européenne la teneur de la benzocaïne doit être comprise entre 99.0% et 101.0%.

La teneur de notre matière première est de 102.4%, valeur acceptable mais il faut insister sur la purification par recristallisation pour éliminer le maximum d'impuretés.

Conclusion

L'objectif principal de notre travail était l'obtention de la benzocaïne par synthèse chimique en se basant sur la réaction d'estérification de l'acide para-amino-benzoïque.

Dans un premier temps, nous avons procédé à la synthèse chimique de la benzocaïne et nous avons obtenu un bon rendement avec les trois méthodes de chauffage utilisées, le meilleur rendement était obtenu avec le chauffage direct sur plaque chauffante.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressées à la caractérisation et l'identification de la benzocaïne synthétisée, sachant que c'est une matière première monographiée, pour cela nous nous sommes basées sur les différentes techniques de la Pharmacopée Européenne.

La benzocaïne obtenue a subi un contrôle physicochimique à savoir la détermination de ses caractères organoleptiques, l'analyse de ses cristaux au microscope électronique à balayage, l'analyse de sa solubilité dans différents solvants et les résultats obtenus étaient conformes à la monographie.

Nous nous sommes intéressées également à l'identification de la benzocaïne synthétisée pour cela, nous avons utilisé des méthodes spectrales (infrarouge et ultraviolet-visible) et les spectres obtenus ont bien montré la présence des pics caractéristiques cités dans le CLARKE. Les réactions colorimétriques ont confirmé la présence d'une fonction amine primaire aromatique. La valeur du point de fusion était comprise dans l'intervalle exigé par la monographie.

Les difficultés rencontrées tout au long de notre travail sont de deux ordres, d'abord les difficultés concernant la partie théorique, plus précisément l'étude de la benzocaïne, qui nous a posée beaucoup de problèmes vu le manque de documentation sur cette molécule, et les difficultés sur le plan pratique concernant la détermination de la teneur en principe actif.

Dans notre travail, nous avons obtenu la benzocaïne en utilisant un procédé qui se fait en une seule étape à partir de l'acide para-amino-benzoïque, mais il existe d'autres procédés qui se font en plusieurs étapes : Oxydation, estérification et réduction comme le procédé à partir du para-nitrotoluène qui peut faire l'objet d'un autre thème de mémoire.

Références bibliographiques

- [1] Albrecht E, Kirkham KR. Principes anesthésiques et analgésiques. In: Jolles-Haeberli B. Manuel pratique en chirurgie orthopédique: ELSEVIER MASSON; 2014. p. 159-182.
- [2] Denis S. Pharmacologie et thérapeutiques. 2^e éd. Paris: LAMARRE Editions; 2013.
- [3] Cohen Y, Jacquot C. Anesthésiques locaux. In: Cohen Y, Jacquot C. Pharmacologie. 6^e éd. Paris: ELSEVIER MASSON; 2008. p. 146-153.
- [4] Maher TJ. Anesthetics Agents: General and Local anesthetics. In: Lemke TL, Roche VF, Williams DA, Zito SW. Foye's Principales of Medicinal Chemistry. 7th ed. Baltimore: Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p. 508-539.
- [5] Touitou Y. Anesthésiques. In: Touitou Y. Pharmacologie. 11^e éd. Paris: ELSEVIER MASSON; 2007. p. 75-82.
- [6] Hafian H, Laurence S, Lefèvre B. Types d'anesthésie. In: Ahoissi V, Gérard E, Lafon, Perrin D. Manuel de chirurgie orale. Paris: Editions CdP; 2012.
- [7] Bernards CM. Local anesthetics, local anesthetic clinical pharmacology. In: McDonald BS, Mulroy FM, Salinas FV. A practical approach to regional anesthesia. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins. 2009. p. 1-22.
- [8] Auletta JM, Grekin CR. Mécanisme de l'action anesthésique. In: Auletta JM, Grekin CR. Anesthésie locale en chirurgie dermatologique. Paris: ARNETTE S.A; 1991. p. 1-4.
- [9] Auletta JM, Grekin CR. Les différents anesthésiques locaux. In: Auletta JM, Grekin CR. Anesthésie locale en chirurgie dermatologique. Paris: ARNETTE S.A; 1991. p. 5-9.
- [10] Beloeil H, Mazoit JX. Pharmacologie des anesthésiques locaux. In: Fourcade O, Geeraerts T, Minville V, Samii K. Traité d'anesthésie et de réanimation. 4^e éd. Paris: Lavoisier; 2014. p. 164-172.
- [11] Coquerel A, Moulin N. Médicaments des système nerveux central et périphérique. In : Coquerel A, Moulin N. Abrégés connaissances et pratique pharmacologie. 2^e éd. Paris: ELSEVIER MASSON; 2002. p. 561-7.
- [12] Beloeil H, Mazoit JX. Pharmacologie des anesthésiques locaux. In: Beaulieu P. Pharmacologie de la douleur. Montréal: Les presses de l'université de Montréal; 2005. p. 171-212.
- [13] Matthias CL. Inhibitors of Nerve Conduction: Local Anesthetics. In: Lemke TL, Williams DA, Roche VF, Zito SW. FOYE'S Principles of Medicinal Chemistry. 6^e éd. Baltimore: Wolter Kluwer Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p. 464-474.
- [14] Fuzier R. Effets indésirables des anesthésiques locaux en 2008: Etudes pharmaco-épidémiologiques en France [Thèse]. Toulouse: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2009.
- [15] Laik SA. Benzocaine. In: Florey K. Analytical Profiles of Drugs Substances. New York: ACADEMIC PRESS; 1983. p. 74-100.

- [16] Pharmacopée Européenne 2008 6^e édition 6.0 Tome 2.
- [17] Batson J, Gotecha P, Greenfield ES, Maule C, Mehta DK. Analytical and toxicological DATA: MONOGRAPHS. In: Batson J, Gotecha P, Greenfield ES, Maule C, Mehta DK. CLARKE'S ISOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. 2nd ed. London: THE PHARMACEUTICAL PRESS; 1986. p. 382-3.
- [18] Vidal 2015.
- [19] Ciccone CD. Anesthetics (topical/mucosal). In: Ciccone CD. Davis's drug guide for rehabilitation professionals. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2013. p. 68-9.
- [20] Ganda MD, Kanchan M. Local Anesthetics Commonly Used in Dentistry: Assessment, Analysis and Associated Dental Management Guidelines. In: Ganda MD, Kanchan M. Dentist's Guide to Medical Conditions, Medications and Complications. 2^e éd. Iowa: Wiley Blackwell. 2013.
- [21] Adams JG, Barton ED, Collings JL, DeBlieux PM, Gisondi MA, Nadel ES. Over the Counter Medications. In: Adams JG, Barton ED, Collings JL, DeBlieux PM, Gisondi MA, Nadel ES. Emergency Medicine. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER; 2008. p. 1666-7.
- [22] Cheymol N, Hoff M. Les techniques réactionnelles. In: Cheymol N, Hoff M. La microchimie Techniques et Expériences. Paris: DeBoek et Larcier; 1999. p. 45.
- [23] Berriah L, Zenazel H. Etude du phénomène de la cristallisation de la crème de tartre [Mémoire]. Oran: Université des sciences et de la technologie d'Oran Mohamed Boudiaf; 2014.
- [24] Goudet P, Kowalski A, Thermeau S. Transformations chimiques des groupes fonctionnels des biomolécules. In: Goudet P, Kowalski A, Thermeau S. Physique chimie 1^{re} et terminale BAC technologique STAV. Dijon: Educargi éditions; 2014.
- [25] Abdelmalek F, Addou A, Brisset JL, Draoui M, Moussa D. Equilibre hétérogène: Précipitation, Extraction. In: Abdelmalek F, Addou A, Brisset JL, Draoui M, Moussa D. Chimie analytique en solution PRINCIPES ET APPLICATIONS. 2^e éd. Paris: Editions TEC&DOC; 2011. p. 472.
- [26] Pharmacopée Européenne 2008 6^e édition 6.0 Tome 1.
- [27] Lespagnol A. Critères d'identité et de pureté. In: Alary J, Coeur A, Lesieur D, Lespagnol A, Lespagnol C. CHIMIE DES MEDICAMENTS Tome 1. Paris: Entreprise modern d'édition; 1974. p. 35-6.
- [28] Gherib. Pratique de chimie organique pharmaceutique; 1983.
- [29] Mesplède J. Acides carboxyliques et fonctions dérivées. In: Mesplède J. Chimie organique PC. Rosny-Sous-Bois: Bréal éditions; 2014. p. 357.
- [30] Guernet M, Hamon M. Réactions de transfert de proton. In: Guernet M, Hamon M. Abrégé de chimie analytique tome 1 Chimie des solutions. 2^e éd. Paris: MASSON; 1990. p. 73.

- [31] Reimer L. Scanning Electron Microscopy: Physics of Image Formation and Microanalysis. 2^e éd. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1998.
- [32] Anjam K. SCANNING ELECTRON: MICROSCOPE OPTICS AND SPECTROMETERS. Singapore: World scientific publishing Co. Ptc. Ltd; 2011.
- [33] Rouessac A, Rouessac F, Cruché D. Spectrométrie du moyen et du proche infrarouge. In: Rouessac A, Rouessac F. ANALYSE CHIMIQUE: Méthodes et techniques instrumentales modernes, Cours et exercices corrigés. 6^e éd. Paris: DUNOD; 2004. p. 175-193.
- [34] Atkins PW. Spectroscopie d'absorption moléculaire: La spectroscopie d'absorption infrarouge. In : Atkins PW. Chimie analytique Partie V Les méthodes spectrochimiques. 8^e éd. Bruxelles: de boeck/cole, cengage learning; 2004. p. 811-819.
- [35] Rouessac A, Rouessac F, Cruché D. Spectrométrie d'absorption de l'ultraviolet et du visible. In: Rouessac A, Rouessac F. ANALYSE CHIMIQUE: Méthodes et techniques instrumentales modernes, Cours et exercices corrigés. 6^e éd. Paris: DUNOD; 2004. p. 141-160.
- [36] Atkins PW. Spectroscopie d'absorption moléculaire: La spectroscopie d'absorption moléculaire dans l'ultraviolet et le visible. In: Atkins PW. Chimie analytique Partie V Les méthodes spectrochimiques. 8^e éd. Bruxelles: de boeck/cole, cengage learning; 2004. p. 784-792.
- [37] Atkins PW. Introduction aux méthodes spectrochimiques: Les limites de validité de la loi de Beer. In: Atkins PW. Chimie analytique Partie V Les méthodes spectrochimiques. 8^e éd. Bruxelles: de boeck/cole, cengage learning; 2004. p. 729-730.
- [38] Bouakkaz BA. Rappel des méthodes analytiques: Méthodes protométriques. In: Bouakkaz BA. Contrôle physico-chimique des médicaments. Université de Canstantine III; 2013. p. 3.

LISTE DES ANNEXES

Annexe I : Principe des techniques

➤ Principe de la microscopie électronique à balayage

La microscopie électronique à balayage est un outil indispensable dans l'exploration du monde microscopique. Son utilisation est courante en biologie, chimie, médecine, géologie, métallurgie ainsi qu'en mécanique. Comme son nom l'indique, elle utilise un faisceau d'électrons produit par une cathode. L'interaction entre ces électrons et l'échantillon provoque la formation d'électrons secondaires de plus faible énergie, qui est amplifiée puis détectée et convertie en un signal électrique. Ce processus est réalisé en chaque point de l'échantillon par un balayage du microscope. Ainsi, l'image est obtenue séquentiellement point par point en déplaçant le faisceau d'électrons primaires sur la surface de l'échantillon. Le rapport entre le format de l'écran et celui de la zone balayée sur l'échantillon détermine le grandissement (figure 45) [31, 32].

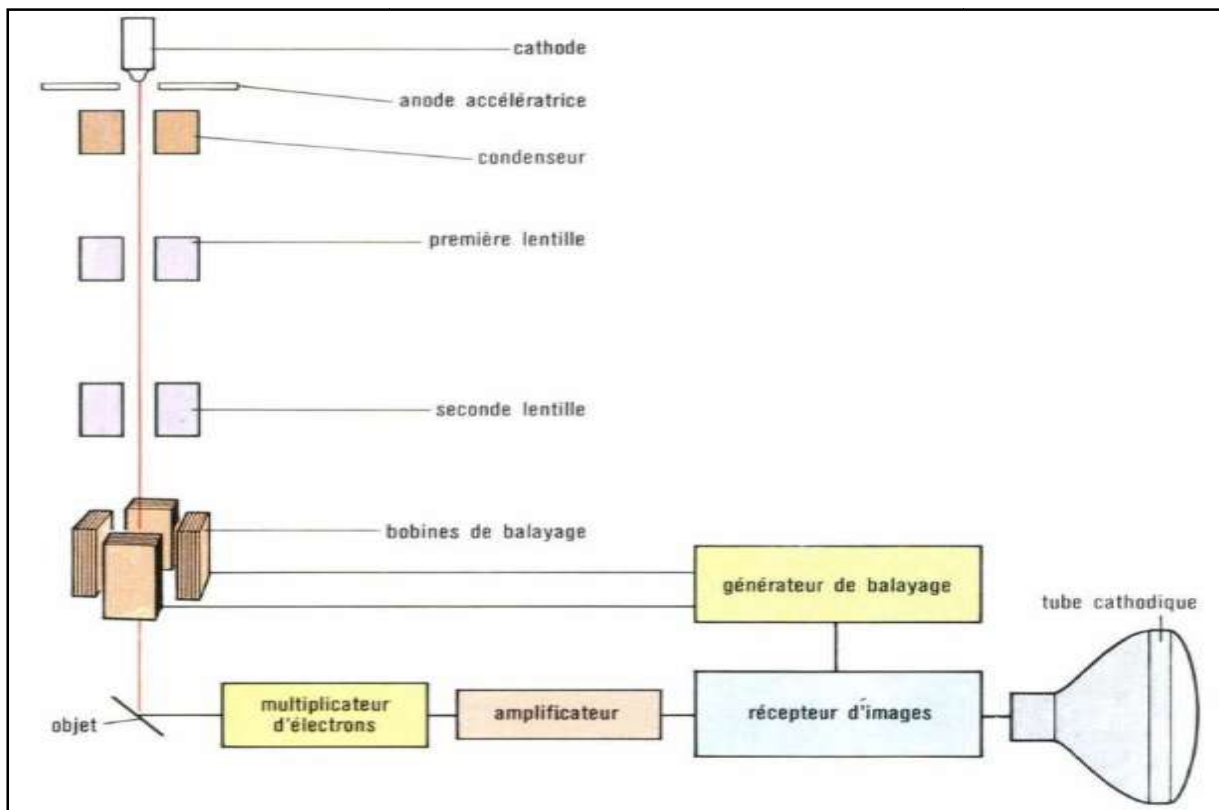


Figure 45 : Schéma récapitulatif du principe de fonctionnement d'un MEB.

➤ **Principe de la détermination du point de fusion**

La température de fusion d'une espèce chimique correspond à la température à laquelle la dernière particule solide de substance passe à l'état liquide. C'est une constante sûre, dont la détermination pourra permettre à la fois l'identification et la vérification de l'absence de substances étrangères. Toute modification de cette valeur permet d'affirmer une non-identité ou un défaut de pureté. Cependant, cette détermination ne pourra en aucun cas préciser la nature de l'impureté.

Pour déterminer le point de fusion, la Pharmacopée préconise soit le bloc de Maquenne, soit le point de fusion en tube capillaire. D'autres procédés classiques existent comme le banc de Kofler [27].

➤ **Principe de la spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge**

❖ **La spectroscopie infrarouge**

La spectroscopie IR est basée sur l'interaction de la lumière IR avec le nuage électronique des liaisons chimiques. L'absorption d'énergie permet à un électron d'une liaison chimique de passer d'un état fondamental à un état excité. Dans le cas de la spectroscopie d'absorption IR, le rayonnement émis par la source polychromatique n'est généralement pas assez énergétique pour provoquer des transitions électroniques, mais il induit des transitions entre les niveaux d'énergie vibrationnelle. Lors de cette interaction, il y a émission de radiations à des longueurs d'onde différentes de celle de la radiation incidente.

Il existe deux grands types d'appareils. Leurs différences résident essentiellement dans le système de sélecteurs de longueurs d'onde. Les premiers spectromètres infrarouges sont de type dispersif, les seconds sont de type non dispersif (les spectromètres FT-IR de l'anglais Fourier Transform InfraRed). Ces derniers ont été développés pour apporter une réponse aux limitations des spectromètres dispersifs qui ne peuvent mesurer l'intensité que dans une gamme réduite de longueurs d'onde à un instant donné. La difficulté principale à résoudre était celle de la lenteur de l'acquisition. Il était indispensable d'imaginer un dispositif mesurant toutes les fréquences simultanément. Ce dispositif est l'interféromètre [34].

❖ **La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier**

Le rayonnement IR provenant de la source est polychromatique, tout d'abord séparé par l'interféromètre en deux faisceaux équivalents dont l'un est focalisé sur une cellule de

référence et l'autre sur une cellule contenant l'échantillon, ce dernier traverse alors le compartiment échantillon et est recombinaé au faisceau de référence grâce à un miroir à secteur tournant. Ce faisceau recombinaé passe ensuite par la fente du monochromateur à réseau. Le monochromateur consiste le plus souvent en un réseau capable de disperser le rayonnement incident en ses diverses longueurs d'onde. Ce réseau est de plus en rotation constante afin de pouvoir focaliser chaque longueur d'onde l'une après l'autre sur un détecteur. Le détecteur le plus utilisé est un détecteur pyroélectrique. Il s'agit d'un cristal de Deuterium Tryglycine Sulfate (DTGS). En dessous d'une température connue comme "point de Curie", les corps ferroélectriques, comme le DTGS, montrent une forte polarisation spontanée entre certaines faces du cristal. Si la température d'un tel cristal varie, sous l'action d'un rayonnement IR, sa polarisation varie. On obtient ainsi une variation de tension fonction de la variation de température du cristal. Ce détecteur détecte les variations de température et les transforme en variation d'intensité. Cette différence d'intensité permet alors facilement d'obtenir la transmittance (T), qui s'exprime généralement en pourcentage (%). L'intensité du faisceau qui arrive au détecteur est traduite sous forme d'interférogramme, qui est ensuite traité par Transformée de FOURIER. L'acquisition des interférogrammes et leurs transformations en spectres sont assurées par un mini-ordinateur incorporé au spectromètre (figure 46) [33, 34].

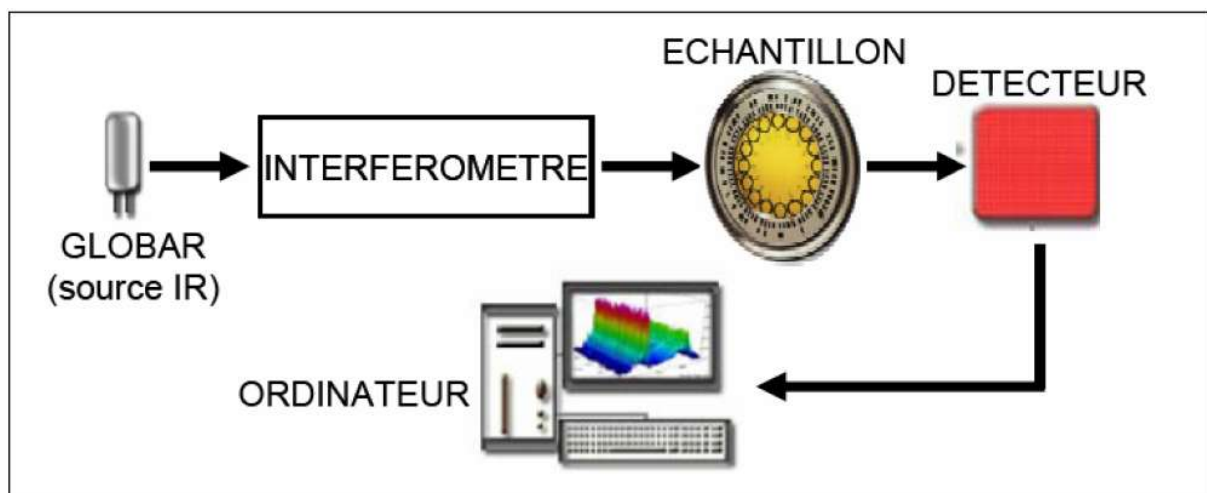


Figure 46 : Schéma du principe d'un spectromètre FT-IR.

➤ Principe de la spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses dans la plage spectrale s'étendant du proche ultraviolet au très proche infrarouge, soit entre 180 et 1100 nm. D'une manière générale elle apporte peu d'informations structurales, mais elle a, en revanche, beaucoup d'applications en analyse quantitative. Les spectromètres UV/Visible permettent d'obtenir le spectre des composés examinés sous la forme d'un tracé de l'absorbance en fonction des longueurs d'onde repérées en abscisses (figure 47) [35, 36].

❖ Loi d'absorption de la lumière - loi de Beer-Lambert

Soit une lumière monochromatique traversant une solution absorbante de concentration C contenue dans une cuve d'épaisseur l . Une partie de ce rayonnement sera absorbée par l'échantillon et une partie sera transmise. Bouguer, Lambert et Beer ont étudié la transmittance T qui est une mesure de l'atténuation d'un faisceau lumineux monochromatique basée sur la comparaison entre l'intensité lumineuse transmise (I) et l'intensité incidente (I_0) [37].

$$T = \frac{I}{I_0} \quad \text{ou} \quad \%T = \frac{I}{I_0} \times 100$$

On obtient alors la relation connue sous le nom de **loi de Beer-Lambert** :

$$A = -\log T = e \times l \times C$$

e : le coefficient d'absorption molaire donné en $\text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{l}$

l : la longueur de la cuve donnée en cm

C : la concentration de la solution donnée en $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$

❖ Validité de la loi de Beer-Lambert

La loi de Beer-Lambert s'applique pour des radiations monochromatiques et sa validité est bonne lorsqu'on travaille avec des solutions suffisamment diluées pour ne pas modifier les propriétés des molécules (association, complexation ...) [37].

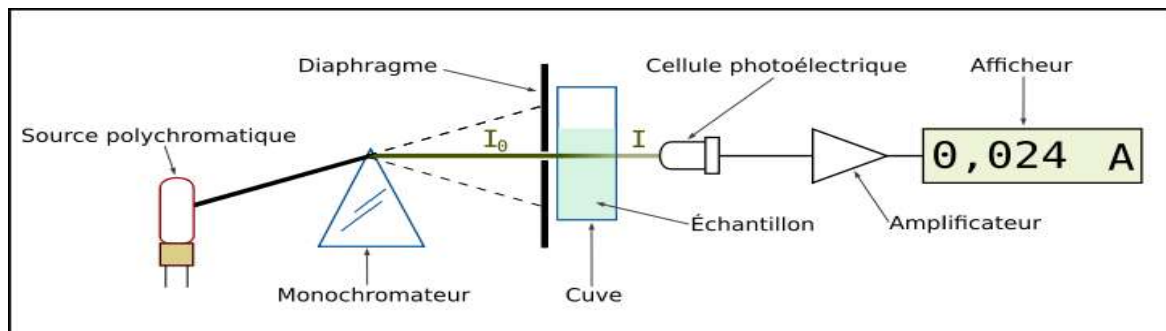


Figure 47 : Principe de fonctionnement d'un spectrophotomètre UV-VIS.

➤ Principe de la protométrie en milieu non aqueux

La protométrie en milieu non aqueux met en jeu des réactions acide/base dans des solvants autres que l'eau comme l'acide acétique.

Elle est mise en œuvre quand :

- Le composé à doser est insoluble dans l'eau ;
- La force de l'acide ou de la base est trop faible pour être dosé en milieu aqueux ;
- Un mélange de polyacides ou polybases [38].

Annexe II : Pictogrammes de sécurité



Inflammable



Dangereux pour l'environnement



Nocif, irritant



Risque mutagène



Corrosif



Toxique



Xn Nocif



Comburant

Annexe III : Pharmacopée Européenne et CLARKE

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6.0

Benzocaïne

Monographies
B

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de chlorure de benzéthonium dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 50 ml avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J₆ (2.2.2, Procédé II).

Acidité ou alcalinité. A 25 ml de solution S, ajoutez 0,1 ml de solution de phénolphaléine R. La solution est incolore. Ajoutez 0,3 ml d'hydroxyde de sodium 0,01 M. La solution est rose. Ajoutez 0,1 ml de solution de rouge de méthyle R et 0,5 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M. La solution est rouge orangé.

Bases volatiles et sels de bases volatiles (2.4.1, Procédé B) : au maximum 50 ppm, déterminé sur 0,20 g de chlorure de benzéthonium.

Préparez le témoin avec 0,1 ml de solution à 100 ppm d'ammonium (NH₄) R. Remplacez l'oxyde de magnésium lourd par 2,0 ml de solution concentrée d'hydroxyde de sodium R.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorure de benzéthonium.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorure de benzéthonium.

DOSAGE

Dissolvez 2,000 g de chlorure de benzéthonium dans de l'eau R et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Dans une ampoule à décantation, introduisez 25,0 ml de solution, ajoutez 10 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium R à 4 g/l, 10,0 ml d'une solution récemment préparée d'iodure de potassium R à 50 g/l et 25 ml de chlorure de méthylène R. Agitez énergiquement, laissez reposer et rejetez la phase inférieure. Agitez la phase supérieure avec 3 fois 10 ml de chlorure de méthylène R et rejetez chaque fois la phase inférieure. A la phase supérieure, ajoutez 40 ml d'acide chlorhydrique R. Laissez refroidir et tirez par l'iodate de potassium 0,05 M jusqu'à quasi-disparition de la coloration brun foncé. Ajoutez 4 ml de chlorure de méthylène R et continuez le titrage en agitant énergiquement jusqu'à ce que la phase inférieure ne soit plus brune. Effectuez un titrage à blanc en utilisant un mélange de 10,0 ml de solution récemment préparée d'iodure de potassium R à 50 g/l, de 20 ml d'eau R et de 40 ml d'acide chlorhydrique R.

1 ml d'iodate de potassium 0,05 M correspond à 44,81 mg de C₂₇H₄₂ClNO₂

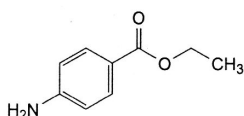
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0011
corrigé 6.0

BENZOCAÏNE

Benzocainum



C₉H₁₁NO₂
[94-09-7]

M, 165,2

DÉFINITION

4-Aminobenzoate d'éthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (2.2.14) : 89 °C à 92 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : benzocaïne SCR.

C. Dans un tube à essai, introduisez environ 50 mg de benzocaïne et 0,2 ml d'une solution de trioxyde de chrome R à 500 g/l. Placez sur l'ouverture du tube un carré de papier filtre imbibé d'un mélange préparé extemporanément avec des volumes égaux d'une solution de nitroprussiate de sodium R à 50 g/l et d'une solution d'hydrate de pipérazine R à 200 g/l. Chauffez à douce ébullition pendant au moins 30 s. Il se développe une coloration bleue sur le papier filtre.

D. Dissolvez environ 50 mg de benzocaïne dans de l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 100 ml avec le même solvant. 2 ml de solution donnent la réaction des amines primaires aromatiques (2.3.1).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et incolore (2.2.2, Procédé II).

Dissolvez 1,0 g de benzocaïne dans de l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 20 ml avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 0,5 g de benzocaïne dans 10 ml d'éthanol à 96 pour cent R neutralisé au préalable en présence de 0,05 ml de solution de phénolphaléine R. Ajoutez 10 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R. La solution reste incolore et le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 ml d'hydroxyde de sodium 0,01 M.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide sur 1,00 g de benzocaïne.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de benzocaïne.

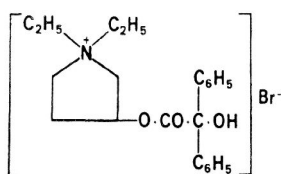
DOSAGE

Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (2.5.8) sur 0,400 g de benzocaïne dissous dans un mélange de 25 ml d'acide chlorhydrique R et de 50 ml d'eau R.

1 ml de nitrite de sodium 0,1 M correspond à 16,52 mg de C₉H₁₁NO₂.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.



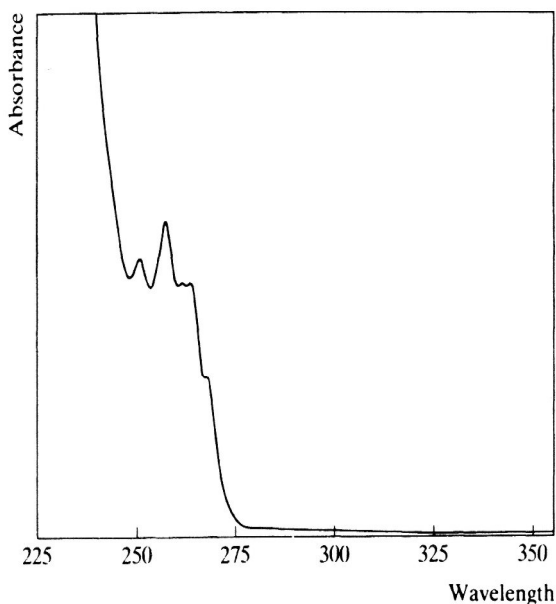
A white crystalline powder. M.p. 203° to 204°.

Soluble in water.

Colour Tests. The following tests are performed on benzilium nitrate (see page 128): Liebermann's Test—brown; Marquis Test—orange → green → blue; Sulphuric Acid—orange.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 03. (Acidified iodoplatinate solution, positive.)

Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—252 nm, 258 nm ($A_1^1 = 11$ a), 264 nm.



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1728, 1220, 1190, 1162, 690, 1052 (KBr disk).

Quantification. GAS CHROMATOGRAPHY—MASS SPECTROMETRY. In plasma: sensitivity 5 ng/ml—H. Dahlström *et al.*, *J. Chromat.*, 1980, 183; *Biomed. Appl.*, 9, 511–513.

Dose. 30 to 70 mg daily.

Benziodarone

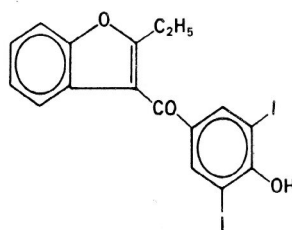
Anti-anginal Vasodilator

Proprietary Name. Amplivix

2-Ethylbenzofuran-3-yl 4-hydroxy-3,5-di-iodophenyl ketone

$C_{17}H_{12}I_2O_3 = 518.1$

CAS—68-90-6

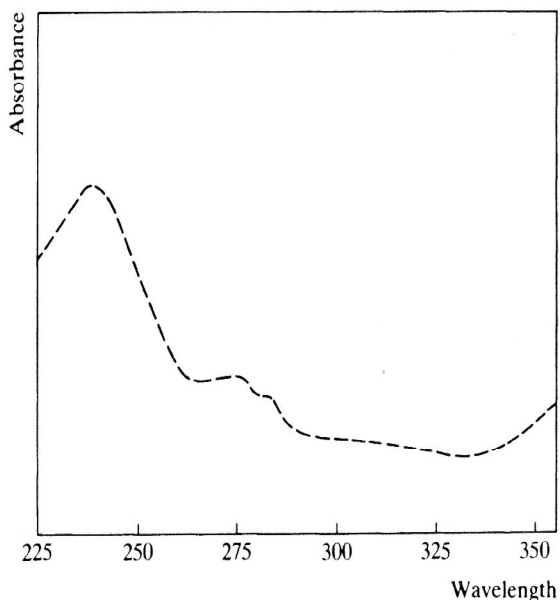


A yellowish powder. M.p. 167°.

Soluble 1 in about 500 of water at 25°, and 1 in about 100 of water at 45°; soluble in acetone and chloroform.

Thin-layer Chromatography. System TD—Rf 62; system TE—Rf 23; system TF—Rf 58.

Ultraviolet Spectrum. Methanol—240 nm ($A_1^1 = 1280$ b), 275 nm, 357 nm.



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1618, 756, 1577, 1135, 1293, 1176 (Nujol mull).

Mass Spectrum. Principal peaks at m/z 518, 173, 264, 519, 373, 376, 520, 249.

Dose. Benziodarone has been given in initial doses of 600 mg daily and maintenance doses of 300 to 400 mg daily.

Benzocaine

Local Anaesthetic

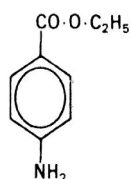
Synonyms. Anaesthesinum; Anesthamine; Éthoforme; Ethyl Aminobenzoate.

Proprietary Names. Americaine; Anaesthesin. It is an ingredient of AAA, Audicort, Auralgan, Auralgicin, Auraltone, Merocaine, Transvasin, Tyrosolven, and Tyrozets.

Ethyl 4-aminobenzoate

$C_9H_{11}NO_2 = 165.2$

CAS—94-09-7



Colourless crystals or white crystalline powder. M.p. 88° to 92°. Soluble 1 in 2500 of water, 1 in 8 of ethanol, 1 in 2 of chloroform, and 1 in 4 of ether; soluble in dilute acids.

Dissociation Constant. pK_a 2.8 (25°).

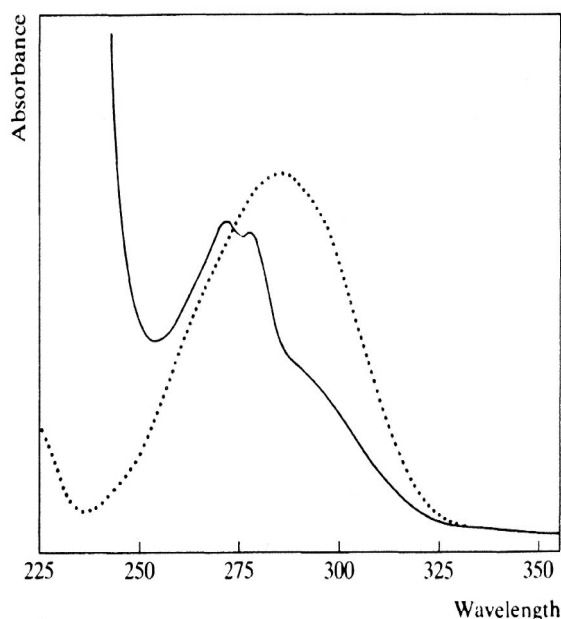
Colour Test. Diazotisation—red.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 67; system TB—Rf 06; system TC—Rf 57; system TD—Rf 56; system TE—Rf 77; system TF—Rf 62; system TL—Rf 66. (Ninhydrin spray, positive; acidified potassium permanganate solution, positive; Van Urk reagent, bright yellow.)

Gas Chromatography. System GA—benzocaine RI 1555, 4-aminobenzoic acid RI 1547; system GF—RI 2100.

High Pressure Liquid Chromatography. System HA—k' 0.1; system HQ—k' 20.06; system HR—k' 1.61.

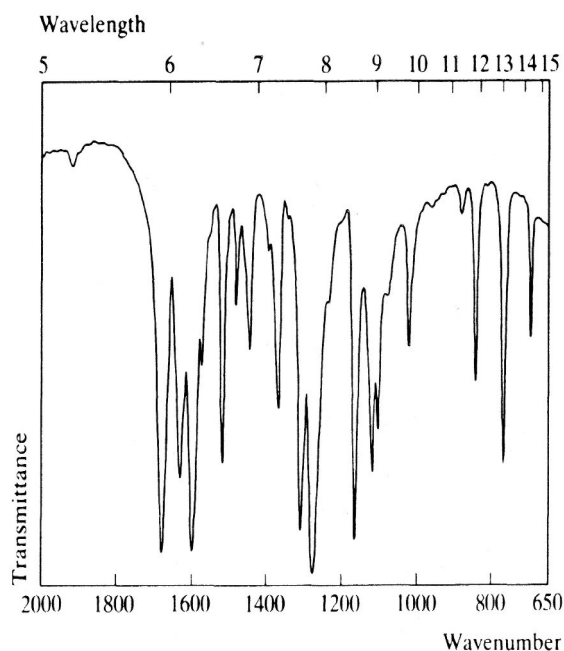
Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—272 nm ($A_1^1 = 90$ c), 278 nm; aqueous alkali—285 nm ($A_1^1 = 930$ a); ethanol—293 nm ($A_1^1 = 1238$ a).



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1280, 1680, 1598, 1170, 1315, 1634 (KBr disk).

Mass Spectrum. Principal peaks at m/z 120, 165, 92, 65, 137, 39, 121, 93; 4-aminobenzoic acid 137, 120, 92, 65, 39, 138, 121, 63.

Disposition in the Body. Benzocaine is metabolised by hydrolysis to 4-aminobenzoic acid. At the concentrations normally used (2 to 10%) it is comparatively non-irritant and non-toxic, having only about one-tenth the toxicity of cocaine. The maximum safe amount for topical use is 5000 mg (25 ml of a 20% w/v solution).



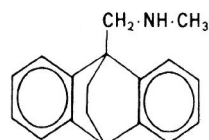
Benzocetamine

Tranquilliser

N - (9,10 - Dihydro - 9,10 - ethanoanthracen - 9 - ylmethyl)-methylamine

$C_{18}H_{19}N = 249.4$

CAS—17243-39-9



Benzocetamine Hydrochloride

Proprietary Name. Tacitin(e)

$C_{18}H_{19}N \cdot HCl = 285.8$

CAS—10085-81-1

A white crystalline powder. M.p. about 315°, with decomposition.

Soluble in water, ethanol, and chloroform; sparingly soluble in acetone and ether.

Colour Tests. Mandelin's Test—blue-green; Marquis Test—red-violet.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 59; system TB—Rf 57; system TC—Rf 52. (Acidified iodoplatinate solution, positive.)

Gas Chromatography. System GA—RI 2082; system GF—RI 2445.

High Pressure Liquid Chromatography. System HA—k' 1.7.

Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—264 nm, 271 nm ($A_1^1 = 57$ a). (See below)

Résumé

La benzocaïne est un anesthésique local très ancien, de la famille des amino-esters dérivant de l'acide para-aminobenzoïque. Il s'agit d'un anesthésique local utilisé en application topique dans des préparations pour soulager le prurit ou encore les crises hémorroïdaires.

Notre travail a porté sur la synthèse chimique de la benzocaïne ensuite, la caractérisation physicochimique de cette molécule en adoptant une série de tests et de réactions décrites dans la Pharmacopée Européenne.

Nous avons obtenu la benzocaïne par une réaction d'estérification du PABA, et ceci avec différentes techniques de chauffage (chauffage au bain-marie, au bain d'huile ou directement sur plaque chauffante), le meilleur rendement était obtenu par chauffage direct sur plaque chauffante.

La benzocaïne obtenue sous forme d'une poudre cristalline blanche ou de cristaux blancs a subi un contrôle physicochimique. L'analyse de ces derniers au MEB a confirmé l'aspect cristallin de la molécule avec une surface lisse. L'analyse de sa solubilité dans différents solvants (eau, éthanol, éther et chloroforme) était conforme aux données de la Pharmacopée.

Pour l'identification de la benzocaïne synthétisée, nous avons utilisé des méthodes spectrales (IR et UV-VIS), des réactions colorimétriques et la détermination du point de fusion. Le spectre IR obtenu était superposable avec le spectre de référence, le spectre UV-VIS a montré la présence des deux maximums d'absorption caractéristiques de la benzocaïne, et la valeur obtenue du point de fusion était comprise dans l'intervalle exigé par la monographie. La présence d'une fonction amine primaire aromatique dans la structure de la benzocaïne a été confirmée par les réactions colorimétriques. La teneur en principe actif déterminé par protométrie en milieu non aqueux était légèrement supérieure aux normes exigées.

Donc dans l'ensemble, la benzocaïne synthétisée répondait aux exigences de la Pharmacopée Européenne, et les résultats étaient satisfaisants.

Mots clés : Benzocaïne, anesthésique, PABA, synthèse, identification.

Abstract

Benzocaine is a very old local anesthetic, from the family of amino esters derived from para-amino benzoic acid. It's a local anesthetic which is used topically in preparations to relieve itching or hemorrhoidal crises.

Our work has focused on the chemical synthesis of benzocaine, then physicochemical characterization of this molecule through a series of tests and reactions described in the European Pharmacopoeia.

We obtained benzocaine by an esterification reaction of PABA, and this with different heating methods (heating in a water bath, an oil bath or directly on hot plate), the best return was obtained by direct heating on a hot plate.

Benzocaine obtained as a white crystalline powder or white crystals underwent a physicochemical control. The analysis of these lasts in a SEM confirmed the crystalline appearance of the molecule with a smooth surface. The analysis of its solubility in various solvents (water, ethanol, ether and chloroform) was in accordance with data of the Pharmacopoeia.

To identify the synthesized benzocaine, we used spectral methods (IR and UV-VIS), colorimetric reactions and determining the melting point. The IR spectrum obtained was superimposed with the reference spectrum, UV-VIS spectrum showed the presence of two absorption maxima characteristic of benzocaine and the value obtained of the melting point was within the range required by the monograph. The presence of an aromatic primary amine function in the structure of the benzocaine was confirmed by the colorimetric reactions. The active ingredient content determined by protometry in a non-aqueous environment was slightly higher than the required standards.

So overall, the synthesized benzocaine responds to the requirements of the European Pharmacopoeia, and the results were satisfactory.

Keywords: Benzocaine, anesthetic, PABA, synthesis, identification.